

JST news

未 来 を ひ ら く 科 学 技 術

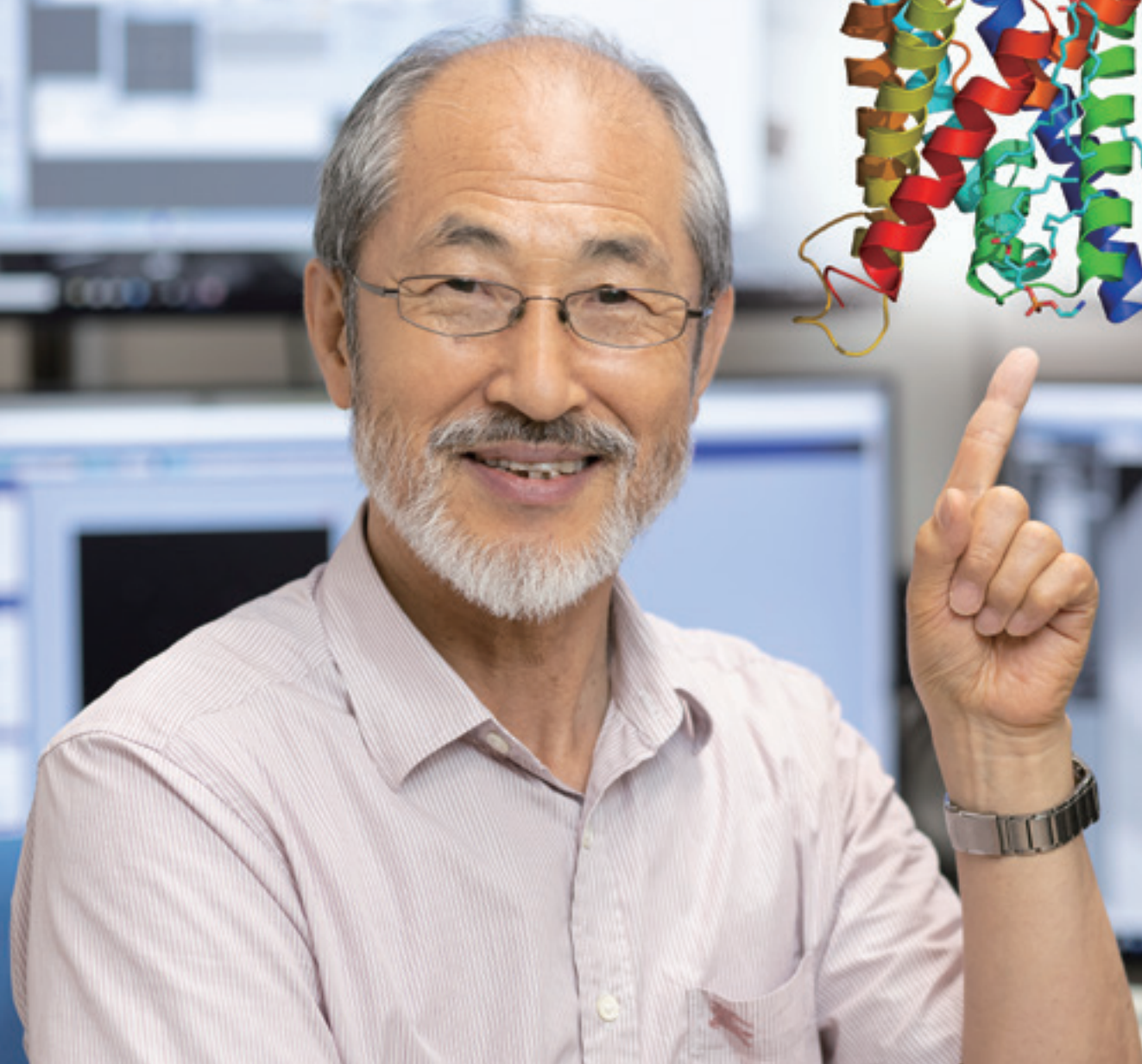
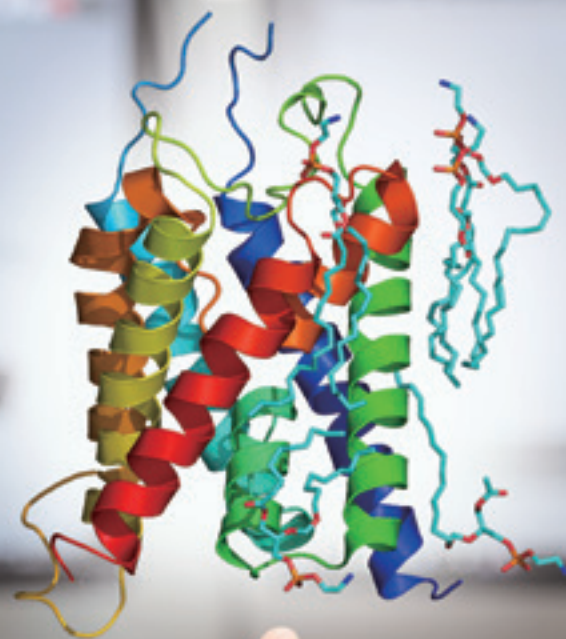
特 集

創薬の未来を拓く
クライオ電子顕微鏡

ゲノム編集で誕生
「金の卵」を産むニワトリ

9

September
2019



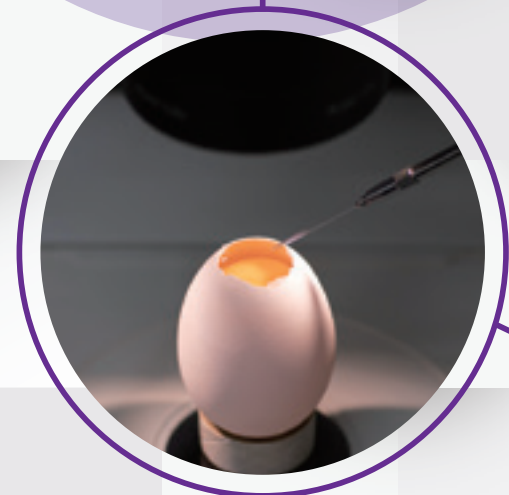
03 特集1

創薬の未来を拓く
クライオ電子顕微鏡



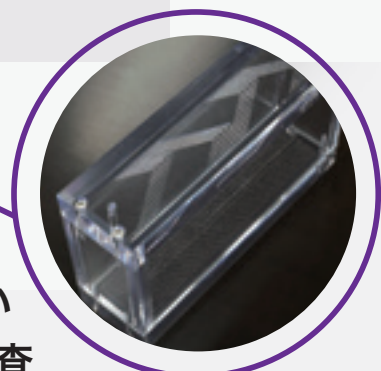
08 特集2

ゲノム編集で誕生
「金の卵」を産むニワトリ



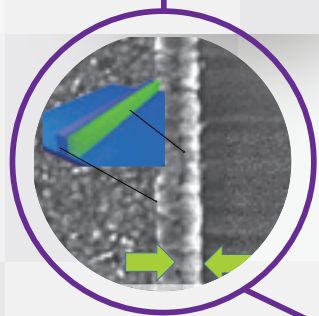
12 数字に見る科学と未来

ナノスケールのワイヤを使い
1ミリリットルの尿でがん検査



14 NEWS & TOPICS

金属にも絶縁体にもなるマグネタイトをナノサイズに
特性の解明やナノエレクトロニクス応用へ期待



16 さきがける科学人

何歳からでも活躍できる
社会の実現を目指して

東京大学 先端科学技術研究センター
講師 檜山 敦

JSTは、シンクタンク機能、研究開発、産学連携、次世代人材育成、科学と社会との対話など、多岐にわたる事業を通じて、持続可能な開発目標 (SDGs) の達成に積極的に貢献していきます。



3 すべての人に健康と福祉を
P3, 8, 12



8 働きがいも経済成長も
P16



9 産業と技術革新の基盤をつくろう
P3, 8, 12
P14(下)



17 パートナリーシップで目標を達成しよう
P15(下)

編集 長：安孫子満広
科学技術振興機構 (JST) 広報課
制作：株式会社伝創社
印刷・製本：株式会社丸井工文社

特集 1

創薬の未来を拓く クライオ電子顕微鏡

たんぱく質など生体分子の3次元構造は、生命科学や創薬の研究に欠かせない基盤情報である。ここ数年で飛躍的に増加しているのが、クライオ電子顕微鏡によるたんぱく質の構造解析数だ。「クライオ(低温)」という名の通り、生体分子を低温に急冷することで生のままの観察を実現した。東京医科歯科大学の藤吉好則特別栄誉教授と日本電子は、日本で最初にクライオ電子顕微鏡を開発し、30年以上にわたって改良を重ねてきた。最新の装置には、従来は困難だった脂質膜中のたんぱく質の構造解析を可能にする新たな技術を搭載している。たんぱく質や薬剤の3次元構造を世界最高レベルの分解能で解析できると注目が高まっている。

ふじよし よしのり
藤吉 好則

東京医科歯科大学 高等研究院
特別栄誉教授

2015～19年 NexTEP新技術の
代表研究者

生体分子の3次元構造
損傷を低減して観察

2017年のノーベル化学賞は、クライオ電子顕微鏡の基礎技術を生み出した欧米の3人の研究者に授与された。実は日本でも独自に開発が進んでおり、クライオ電子顕微鏡の黎明期である1970年代後半から、東京医科歯科大学の藤吉好則特別栄誉教授と日本電子(東京都昭島市)は二人三脚で研究開発を続けてきた(図1)。

藤吉さんがクライオ電子顕微鏡の開発に挑んだのは、「分子レベルから人間を理解したい」という大学生の時の夢を叶えるためだった。人間の個性や能力が形成される過程での脳の働きを突き止めようと、細胞間の情報伝達に欠かせない膜たんぱく質の



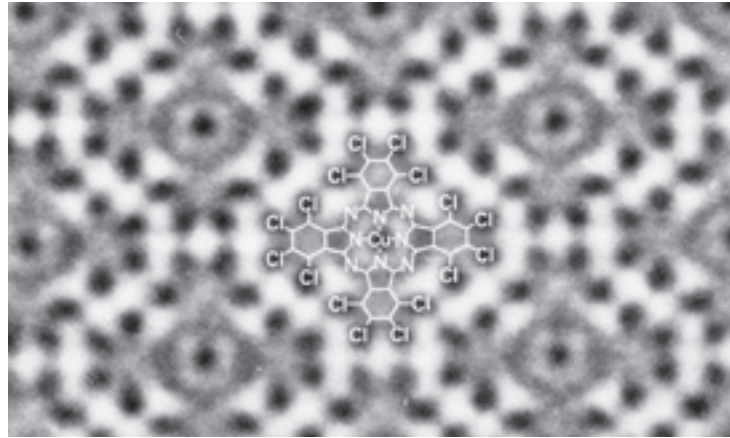
後ろの写真はIBSA法に対応したクライオ電子顕微鏡。藤吉さんと日本電子が共同開発に成功した。

構造解析に注目したことが「研究者人生の出発点でした」と振り返る。

1970年代半ば当時、X線の回折から構造を決定するX線結晶構造解析は、生体分子の3次元構造の解析法として最も確立されていた。「しかし大きな3次元結晶を作製しなければならないのが難点でした。そこで電子線結晶学と呼ばれる電子顕微鏡による結晶解析を志しました。数ナノメートルと非常に薄い膜構造を原子や分子レベルで見するには、対象物を直接観察できる電子線が適しているのではないかと考えました」。そして1978年、塩化フタロシアン銅の中の銅原子や塩素原子の1つ1つを電子顕微鏡で観察することに成功した(図2)。電子線で原子そのものが見えるかという論争が起きている最中での世界初の快挙だった。

電子顕微鏡は感度が高い一方で、照射する電子線が試料を損傷させることに藤吉さんは悩んでいた。塩化フタロシアン銅は丈夫な有機物だが、たんぱく質など損傷を受けやすい生体分子を見ることは難しい。加えて、電子顕微鏡内部は電子が気体分子に妨げられないよう真空環境にしているため、生体分子の水分が蒸発して構造が壊れてしまう。

これらの問題を解決しようと世界的にも研究開発が始まっていたのが、クライオ電子顕微鏡だ。生体分子を低温に急冷することで電子線による損傷を低減できたという報告を知り、藤吉さんは日本電子を訪ね、共同開発に



■図2 原子レベルの分解能で塩化フタロシアン銅の分子像観察に成功した。中心の銅原子や16個の塩素原子が完全に分離して観察される。

着手した。1986年、藤吉さんと日本電子は、電子線照射による損傷を極限まで抑えた第1号機の開発に成功し、世界に先駆けて販売を開始した。

水分子の通り道 電子線結晶学で解明

藤吉さんが日本電子と共同開発したクライオ電子顕微鏡は、水チャンネルと呼ばれる膜たんぱく質の電子線結晶学を用いた構造解析に大いに威力を発揮した。人間の身体の70パーセント近くは水でできており、個体の生命や脳機能などを健全に保つには、水分子しか通過させない水チャンネルが重要な役割を果たす。アクアポリン0からアクアポリン12まで、人間の身体には13種類もの水チャンネルが存在している。「多くの組織で見られるアクアポリン1は、1秒間に30億個もの水分子を通しながら、いかなるイオンもプロトン

も決して通しません。実現不可能ではないかと思われるほど不思議な仕組みでした」。

X線結晶構造解析では試料の3次元結晶を作製する必要があるが、生体分子の中には結晶を作りにくいものもあり、構造解析が困難な標的がいくつも存在した。とりわけ細胞表面に存在する膜たんぱく質は、脂質膜に埋まった状態であるため、本来の構造を維持したままの3次元結晶化が困難で、他の生体分子に比べて構造解析が遅れていた。しかし電子顕微鏡の場合、膜の中に膜たんぱく質が埋まった状態の2次元結晶を用いるので、元のままに近い構造を解析できる。

このような電子線結晶学の長所を生かし、藤吉さんはヒト由来の膜たんぱく質として世界で初めて、アクアポリン1の3次元構造の解析に成功した(図3)。さらに構造解析の結果を基に、水分子の水素の向きによって、速い水透

過と高い水選択性がもたらされていると、水チャンネルの仕組みを解明した。

アクアポリン1の構造解析は、藤吉さんの共同研究者で、アクアポリンの発見者であるピーター・アグレ博士の2003年のノーベル化学賞受賞にもつながった。クライオ電子顕微鏡の実力が注目されたのは、藤吉さんの功績が大きい。

結晶化不要の新技术 脂質膜中で解析を実現

電子線結晶学は、脂質膜の中で膜たんぱく質を構造解析する有効な手法であるが、問題もあった。生体分子の2次元結晶を用いて構造解析するには、2次元結晶を張り付けた電子顕微鏡用グリッドをさまざまな角度に傾斜させて、電子顕微鏡像と回折像を撮影しなければならない。高度な装置や技術が必要で、誰でも簡単に扱えるものではなく、生体分子を結晶化させずに3次元構造を調べる技術が求められていた。

この状況を一変させたのが、ノーベル化学賞を受賞した単粒子解析法によるクライオ電子顕微鏡の技術だった。多数の単一粒子を観察して画像処理によって詳細な構造を得る単粒子解析法は、2次元結晶の作製が不要である。それだけでなく、生体分子を取り出して分散させた水溶液を、マイナス約180度に冷やした液体エタンを使って急速に凍結することで、生体分子の構造を破壊せずに解析できる。氷の中

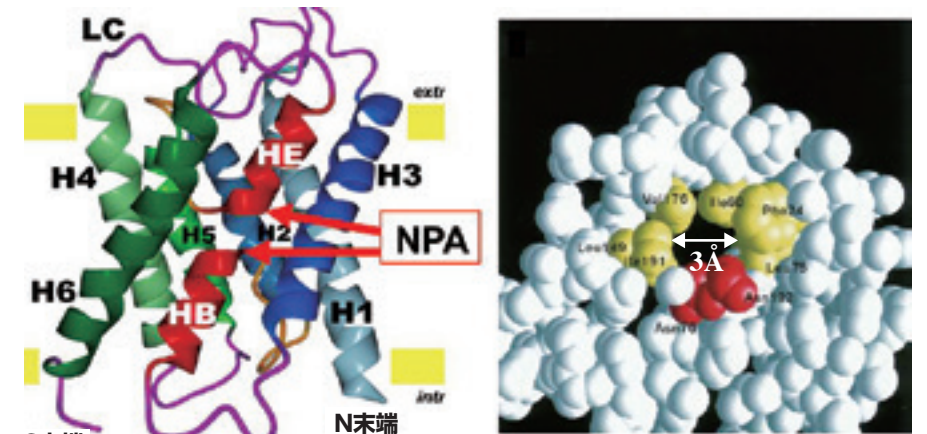
に閉じ込めた状態(氷包埋)であれば、真空中でも乾燥することはない。

単粒子解析法は、これまで結晶化が難しかった生体分子を構造解析する道を拓いたが、藤吉さんにとって重要な課題がまだ残されていた。それは、膜たんぱく質を構造解析するために、界面活性剤を使って周囲にある脂質膜を取り除くことだった。生体分子は動的な機能を発揮するために、脂質膜で形を大きく変える。水チャンネルの解析を通じて藤吉さんは、「膜たんぱく質は脂質膜の中であって初めて、その機能を発揮できる」と痛感したという。「膜たんぱく質を脂質膜から分離して解析しても、脂質膜の中にある状態で構造解析しない限り、その機能を正しく理解することはできません」。

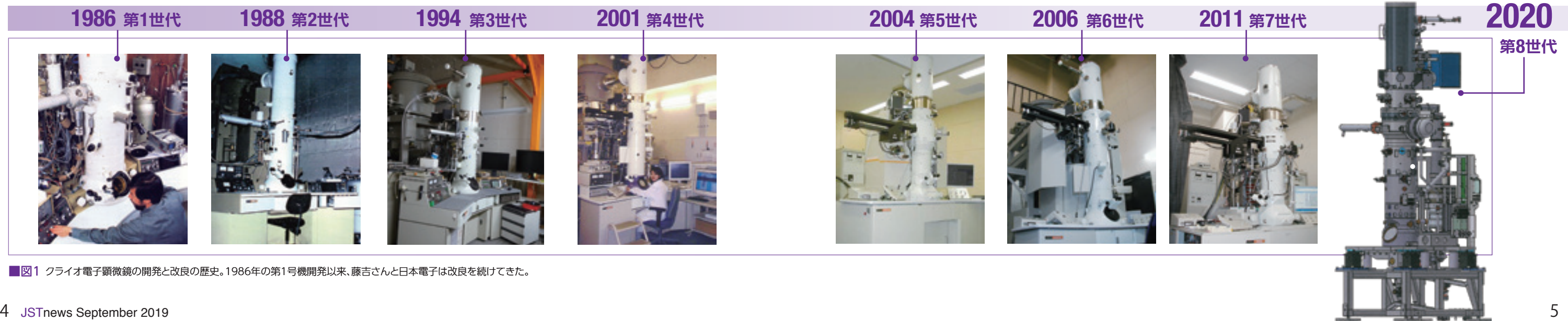
脂質膜の中に膜たんぱく質が埋まった状態で3次元構造を解析する

ため、藤吉さんが考案した構造解析法が「IBSA(イブサ)法」だ。IBSAはImage Based Structure Analysis(画像に基づく構造解析)の頭文字を取っている。1つの生体分子の画像を傾斜した条件で高分解能像を撮影した後に、同一視野を非傾斜の条件で撮影し、その非傾斜の画像を参照することで、最初に撮影した像から3次元構造を構築する方法だ。

単粒子解析法は非傾斜の像内にさまざまな方向を向いた氷包埋粒子が存在するので、3次元構造を容易に解析できる。しかし、IBSA法では脂質膜に入った標的粒子は脂質膜に垂直に入っているため、3次元構造を解析するには傾斜した像を撮影しなければならない。傾斜した条件では、氷が厚くなるのでシグナルとノイズの比率(S/N)が悪くなってしまう。



■図3 左:アクアポリン1の構造解析。右:中央の3オングストローム(0.3ナノメートル)の穴は0.28ナノメートルの水分子が通過できる絶妙な大きさだ。



■図1 クライオ電子顕微鏡の開発と改良の歴史。1986年の第1号機開発以来、藤吉さんと日本電子は改良を続けてきた。

さらに、脂質膜と膜たんぱく質とのコントラストの差が少ないことも問題だった。たんぱく質を見ることができるのは、氷の比重1に対して膜たんぱく質が1.3であるからだ。脂質膜は1.1と、たんぱく質と比重があまり変わらない。そのため、それぞれを区別して、高いコントラストで画像を撮影することが困難である。

これらの問題を解決して構造解析するのがIBSA法だ。脂質膜を除去しないため、界面活性剤によるノイズが発生しない上、脂質膜から取り出すことで破壊されてしまうようなもろい膜たんぱく質であっても構造解析できる可能性がある。

IBSA法では、脂質膜に入った状態で、しかも傾斜した試料の像を撮影して立体構造を解析するので、どうしてもS/Nが悪い像から立体構造を解析しなければならない。解析する膜たんぱく質の2次元平均像を正確に計算するために、コントラストを高くできる焦点条件で撮影した非傾斜の画像を参照することで、傾斜した状態の画像を解析する。これにより、解析が困難な問題を克服して3次元構造解析を実現できる(図4)。

膜たんぱく質を精製しないで構造解析しようとすると、構造解析の対象

となる膜たんぱく質以外にも、数多くの分子が膜内に含まれてしまう。そこで、あらかじめ標的膜たんぱく質に抗体などの目印を付けて、対象となる膜たんぱく質を識別可能にすることで3次元構造解析ができると期待される。

安定な傾斜ステージと高性能電子銃を搭載

IBSA法を実現する技術を搭載したクライオ電子顕微鏡を開発するため、日本電子と共同で応募したのがNexTEPだった。大学などの研究成果を元にした企業の実用化開発を後押しするため、必要な開発費を支援する制度である。開発が成功した場合、企業は開発費の全額を返済するが、不成功の場合は10パーセントに留め、開発リスクをJSTが負担する。

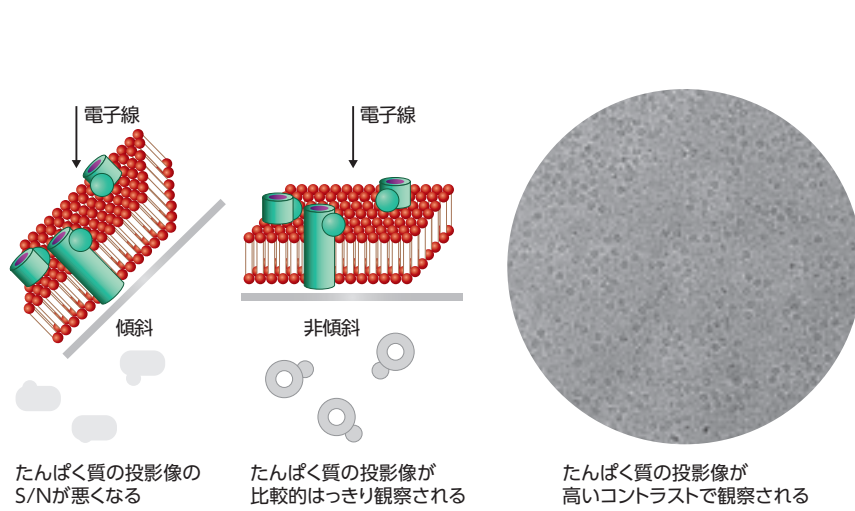
藤吉さんがIBSA法のデータ収集ソフトウェアと解析ソフトウェアを開発し、日本電子がクライオ電子顕微鏡の開発を担当した。開発のポイントは2点ある。まず、さまざまな角度から試料の画像を撮影できるように、試料を載せて安定に傾斜するステージを作った。単粒子解析法ではステージを傾斜させず、非傾斜の像でさまざまな方向からの粒子像を撮影できるため、傾斜機

構の性能や安定性はそれほど求められていなかった。しかし、IBSA法では、傾斜像と非傾斜の像をペアで撮影する必要があるため、傾斜機構の安定性は極めて重要となる。

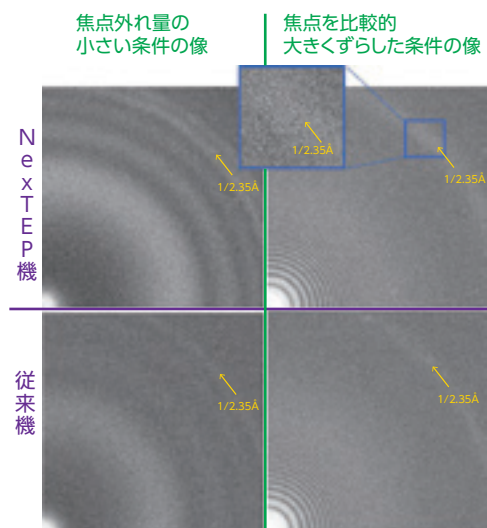
加えて、電子線の光源として冷陰極電界放出型電子銃を用いた。元々は日本電子が材料系の試料の観察に使う電子顕微鏡向けに開発した電子銃で、従来の電子銃に比べて分解能が高いのが特長だ。その電子銃をクライオ電子顕微鏡向けに調整し、初めて搭載した。

これらの工夫により、同一分子を違う角度から撮影した画像を安定にペアで得ることが可能になり、脂質膜から分離せずとも高分解能の3次元構造解析を実現できるようにした。今回開発したクライオ電子顕微鏡は、2種類のたんぱく質の3次元構造解析で0.3ナノメートル以上の分解能を達成し、世界最高水準の性能を示した。

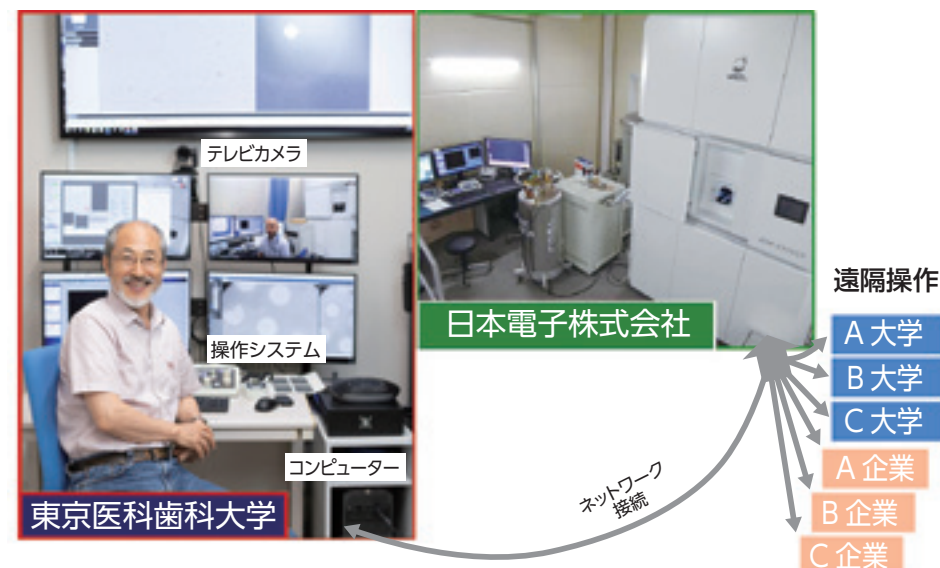
「2019年5月、NexTEPの成功認定を受けるに至りました。装置の開発には巨額の資金が必要ですが、NexTEPのおかげで、非常にタイミング良く、世界に伍していける高性能なクライオ電子顕微鏡システムを開発することができました」と藤吉さんは振り返る。



■図4 左: IBSA法を示す模式図。傾斜すると厚さが増してS/Nが悪くなるため、粒子像の正確な平均化は容易ではないが、傾斜していない状態の画像も撮影することで補う。すなわち、非傾斜の像では脂質膜に垂直に存在するたんぱく質の投影像が高いコントラストで観察されるので、それぞれの粒子像の位置や回転条件を決められる。この情報を傾斜像にフィードバックすることで最初の像を正確に解析できる。
右: 脂質膜に存在するイネキシンの非傾斜条件のクライオ電子顕微鏡像



■図5 NexTEPで開発したクライオ電子顕微鏡と従来機で撮影した非晶質の膜(カーボン膜)の像に、電子顕微鏡画像の分解能推定法の1つであるフーリエ変換を行った。左下の原点から遠いほど分解能は高くなる。1/2.35オングストローム(1/0.235ナノメートル)は、分解能の基準とするために蒸着した金の粒子の(1, 1, 1)の回折点の位置を示す。従来機と比較して各段に高い分解能の情報を得られた。



■図6 遠隔操作による高性能なクライオ電子顕微鏡の共同利用イメージ。クライオ電子顕微鏡を設置したハブセンターと、各拠点の操作システムを光回線でつなぎ、ストレスなく高分解能データ収集が可能になる。

ごみから宝を生み出す新しい創薬戦略の確立へ

クライオ電子顕微鏡の目覚ましい発展は、従来の方法では解析が困難であった生体分子の構造情報を獲得可能にした。細胞への物質と情報の出入りを制御している膜たんぱく質が正常に働かないと、病気を発症する危険性が高まる。世界中で膜たんぱく質を対象とした薬が盛んに開発されている。

膜たんぱく質の3次元構造を知り、狙った場所に結合する薬剤を探索する戦略が、2000年代に欧米を中心として盛んになった。これを「構造に指南された創薬戦略(Structure-guided drug development:SGDD)」という。例えば胃腸薬として、膜たんぱく質の一種であるヒスタミン受容体に結合することで、胃酸の分泌を抑える働きをするものが開発されている。

しかし、この戦略で発見できる薬剤は3万個に1個という低い確率だ。そこで製薬会社は、すでに認可されている薬を別の病気の治療薬として使える可能性を検証するドラッグ・リポジショニング(Drug Repositioning)戦略に移行した。現在、新薬の約50パーセントが、この戦略により見いだされている。元々高血圧の改善のため、血管拡張剤として開発されたミノキシジルという

化合物に発毛効果があることがわかり、発毛剤に転用されたのは典型例といえる。副作用もわかっているので開発の効率は良いが、「釣り堀で魚を釣っているようなもので、すぐに枯渇してしまいます」と藤吉さんは懸念する。

新しい創薬戦略として藤吉さんが提唱するのが、ドラッグ・レスキューイング(Drug Rescuing)だ。重要な薬候補になったものの動物実験で効かなかったり、副作用があったりしたため、お蔵入りになっていた化合物を見直して再設計する。藤吉さんの言葉を借りれば「ごみの山を宝の山にする」取り組みである。開発中止となった化合物と創薬標的分子との結合状態の構造情報が、クライオ電子顕微鏡によって短期間に得られるようになり、標的分子に最適の薬理作用を実現すると期待されている。さらに、薬理作用に影響を与えない部分も明らかになるので、この部分に改変を加えて副作用を低減させる試みもできる。

このような構造創薬の成功確率を高めるには、膜たんぱく質のみならず、薬剤となる化合物の3次元構造解析も不可欠だ。従来のクライオ電子顕微鏡の分解能が0.3ナノメートルであったのに対し、藤吉さんは世界最高レベルの0.24ナノメートルまで引き上げた(図5)。「高分解能の解析では、日本の

貢献が大きいのです。日本電子製のクライオ電子顕微鏡で大阪大学の加藤貴之さんが撮影した像を用いて、英国のMRC分子生物学研究所に留学している中根崇智さんが解析法を改良することによって、0.15ナノメートルという分解能が達成されました。生体分子だけでなく薬剤の詳細を見ることができるよう3次元構造解析も確実に視野に入ってきています」。世界をはるかに超えた分解能達成で、「日本電子のクライオ電子顕微鏡が注目され始めました」と語る。

遠隔操作で共同利用ベンチャーで創業支援

最新のクライオ電子顕微鏡は日本電子社内に設置され、東京医科歯科大学の研究室からでもモニター画面を見ながら遠隔操作できる。クライオ電子顕微鏡は1台数億円と高額で維持管理も大変だ。購入が難しい企業や研究機関に遠隔操作システムを導入してもらい、クライオ電子顕微鏡を共同利用できるようにする計画だ(図6)。

2017年4月、藤吉さんと日本電子は共同出資でCeSPIA(セスピア、東京都千代田区)を設立した。クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析には熟練した技術やノウハウが必要なことから、同社は創業のための3次元構造解析の受託とコンサルティングを主な事業内容としている。生体分子や化合物などの試料をCeSPIAに送れば、クライオ電子顕微鏡や遠隔操作システムを持たなくても、手頃な価格で高分解能の構造解析結果が得られる。

「地上100メートルまでジャンプするような目標を掲げてきました」と話す藤吉さん。これまでの道程は、厚さ10センチメートルのレンガを1つずつ積み上げてきたようなもので、どれがブレイクスルーだったとは言えないという。「誰か1人が100メートル一気にジャンプするよりも、多くの人が上っていけるようにレンガの階段を作ることが重要です。もっと高くレンガを積み上げることもできるでしょう。地道な経験の積み重ねこそが、成功の理由です」。

特集2

ゲノム編集で誕生
「金の卵」を産むニワトリ

バイオ医薬品などで需要が高まる有用たんぱく質は、生産コストが極めて高いという問題を抱えている。この状況を打破するべく、産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門の大石勲研究グループ長が着目したのが、生産コストが低い鶏卵だ。ゲノム編集によりニワトリの遺伝子を組み換え、有用たんぱく質を大量に含んだ「金の卵」を産ませる技術を開発し、より安価で簡便なたんぱく質生産を可能にした。

おいしい いさお

大石 勲

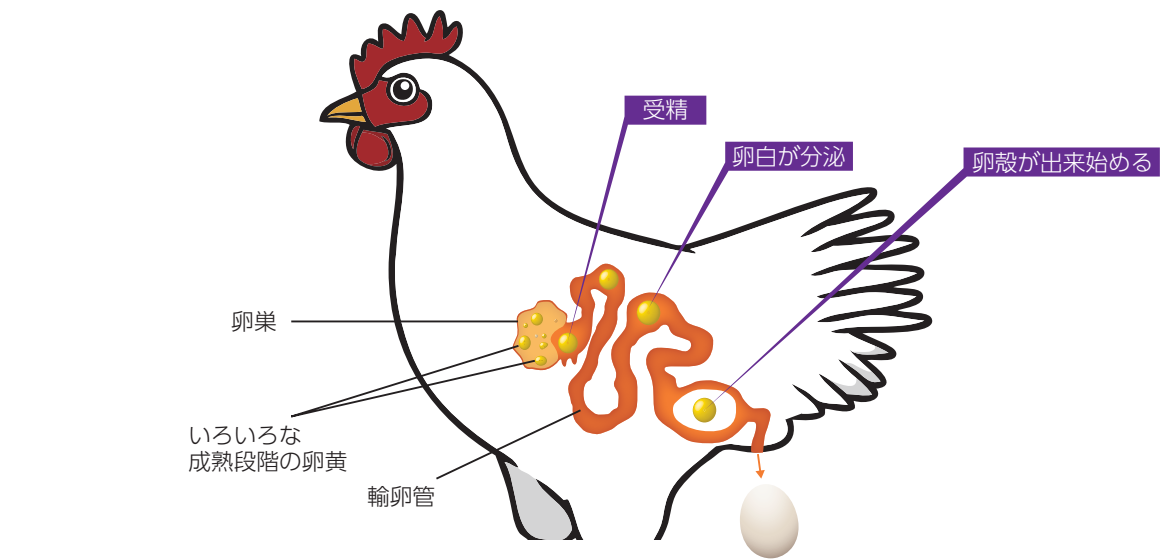
産業技術総合研究所
バイオメディカル研究部門
先端ゲノムデザイン研究グループ長
2015～16年 マッチングプランナー
プログラム研究責任者
2018～20年 A-STEP研究責任者

物価の優等生に
たんぱく質を作らせる

近年、バイオ医薬品を中心にたんぱく質の市場が急速に拡大している。再生医療の研究が活発化する中、未分化の細胞を分化誘導するたんぱく質などの需要も高まっており、今後、たんぱく質の市場はより一層大きくなっていくと見られている。

しかし、その製造技術には問題がある。現在は製造したいたんぱく質の遺伝子を培養細胞に導入し生産させる方法が主流だが、製造プラントの建設、運営などに巨額の費用がかかる。その上、組み換えたんぱく質の製造には「特許のやぶ」といわれるほどさまざまな特許が関わっており、実施料の支払いも必要となる。

その結果、たんぱく質の製造コストは安いものでも1グラムあたり数千円と高額になり、10万円を超えるものも少なくない。製造コストが市場の拡大を阻む恐れがあるのだ。そこで、培養細胞ではなく動植物の遺伝子を操作して有用たんぱく質を生産する技術の開発も進んでおり、ヤギの乳やイチゴの果実など、すでに実用化されているものもある。



■図1 ニワトリの受精は体内の奥深くで起こり、卵管内を24～27時間かけて移動する間に卵が形成される。受精直後の受精卵を取り出すことは困難で、産卵後では細胞が増え過ぎているため、他の動物と比べ遺伝子操作が難しかった。

産業技術総合研究所バイオメディカル部門先端ゲノムデザイン研究グループの大石勲グループ長は、ニワトリに有用たんぱく質を作らせる研究を進めている。鶏卵を使う理由を、大石さんはこう説明する。

「鶏卵は生産システムが確立しており、『物価の優等生』と呼ばれるほど生産コストが低い。1個分の卵白には4グラムほどのたんぱく質が含まれていますから、その一部でも置き換えられれば、従来技術よりもかなり安価にたんぱく質を製造できるようになると考えました」。

さらに、ほぼ水とたんぱく質から成る卵白には、混ざり物が少なく精製しやすいという利点もある。こうした特長から国内外の複数の研究グループが鶏卵に有用たんぱく質を作らせる技術の開発に取り組んできたが、これまで鶏卵による有用たんぱく質生産が実用化された事例はない。「原因は、ニワトリの遺伝子改変の難しさにあります」と大石さん。

ゲノム編集を利用して
狙った場所に遺伝子を導入

動物の場合は受精直後、細胞分裂を始める前の受精卵の遺伝子を操作する。1細胞期に遺伝子を導入できれば、その後の細胞分裂により、全身の細胞に組み換えた遺伝子が行き渡るから

だ。しかし、ニワトリの受精は卵管の奥深くで起こり、しかも卵細胞には大きな卵黄がついているため、遺伝子の導入は事実上不可能だった(図1)。

受精直後が無理でも産卵後の卵なら遺伝子を導入できるのではと、目的の遺伝子を組み込んだウイルスベクターを感染させる実験も行われた。しかし難易度は高く、大石さんは「この十数年間に何人も研究者が挑戦しましたが、導入効率が低いといった問題があり、卵白から求めるたんぱく質を十分に得ることはできませんでした」と話す。

そこで試みたのが、ニワトリの初期胚から採取した始原生殖細胞を利用す

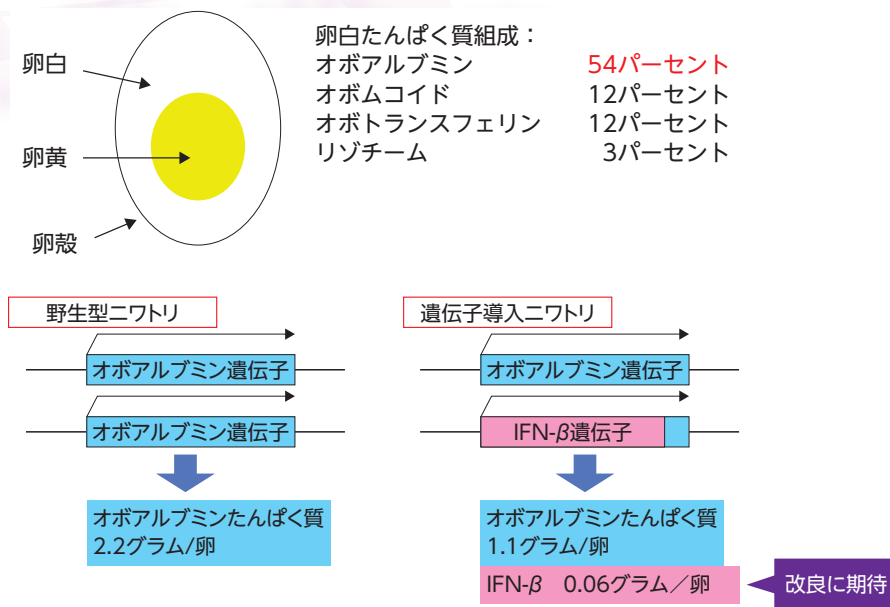
る方法だった。始原生殖細胞とは成熟すると精子や卵子になる細胞で、その遺伝子を改変した上で別の卵に移植すれば目的の遺伝子をニワトリに導入できる。

「2006年に米国のバイオベンチャーが開発した方法です。緑色の蛍光を発するGFPというたんぱく質の遺伝子を導入し、緑色に光るニワトリを誕生させたという報告を読み、これは使えそうだと考えました」と振り返る。

しかし、実験を繰り返してもなかなかうまくいかない。流れを変えたのは、新しい遺伝子操作技術として研究現場に普及し始めていたゲノム編集技術クリスパー・キャスナインCRISPR-Cas9だった。染色体のどこ



殻の上部を割り、顕微鏡下で遺伝子を導入した細胞を注入する。針先に載せた細胞を胚に注射する細かい作業だ。



■図2 卵白に最も多く含まれるオボアルブミンの遺伝子座にIFN-βの遺伝子を導入した。ゲノム編集により、オボアルブミンの遺伝子座を狙っての導入が可能になった。

に遺伝子が導入されるかはウイルス任せであるウイルスベクター法に対し、CRISPR-Cas9ではRNAをガイド役として使うことで狙った場所を切断し遺伝子を導入できる。

最も多くたんぱく質を生産できるように導入箇所として狙いを定めたのは、卵白中の全たんぱく質の約50パーセントを占めるオボアルブミン遺伝子の位置(遺伝子座)だった(図2)。

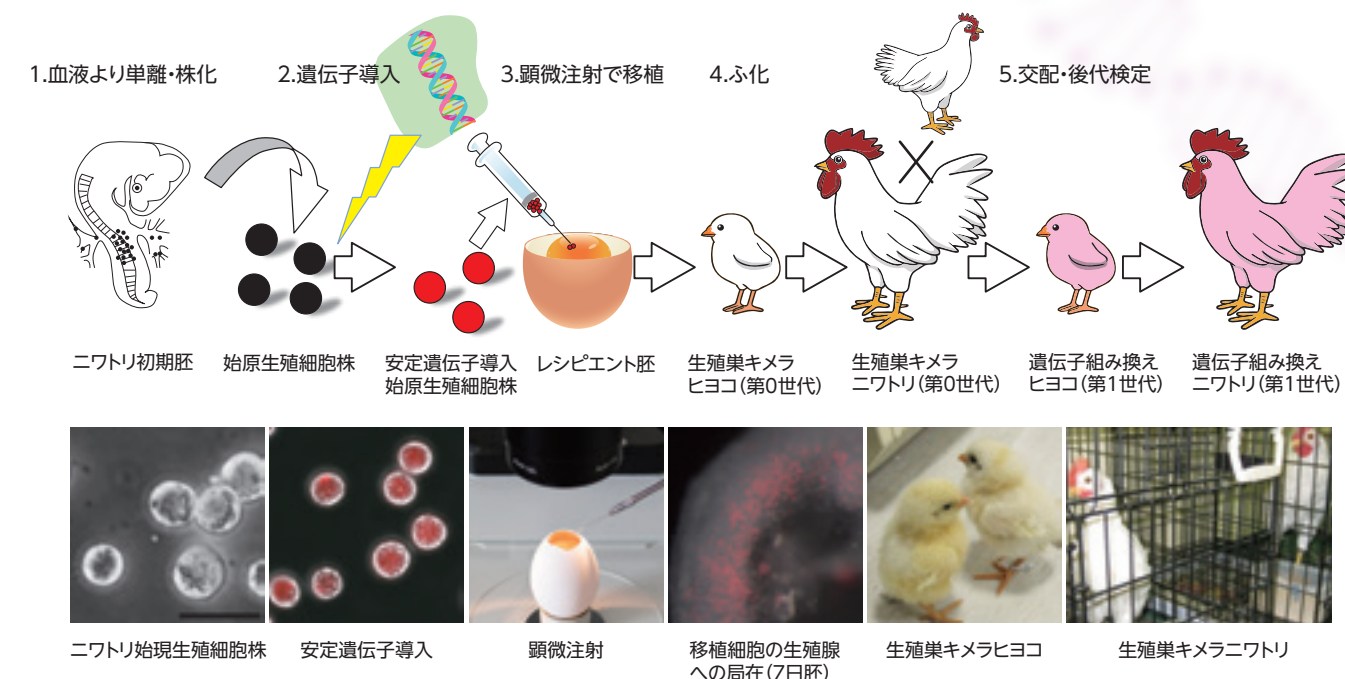
導入する遺伝子には、インターフェロンベータ(IFN-β)を選んだ。「ウイルスに対する抵抗性を誘導する生理活性物質で、多発性硬化症、悪性黒色腫、肝炎などの治療に用いられる他、研究用試薬としても販売されています。現在は10マイクログラムあたり2～5万円と非常に高価ですから、挑戦する意義があると考えました」と大石さん。

卵白中に大量のIFN-β交配で親鳥の繁殖も可能

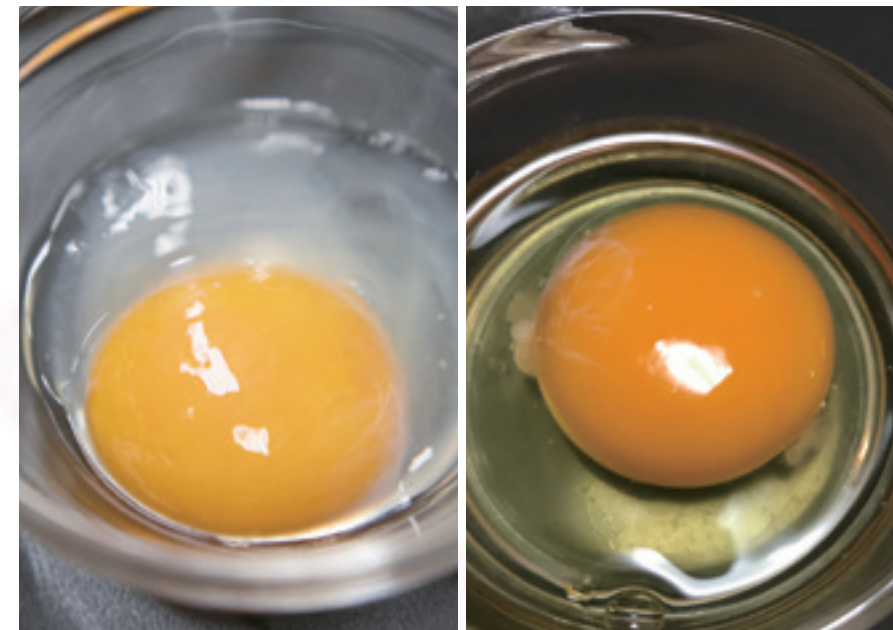
開発した手法では、まず雄のニワトリの初期胚から始原生殖細胞を採取して、CRISPR-Cas9を用いてオボアルブミンの遺伝子座にIFN-βの遺伝子を導入する(図3)。この始原生殖細胞を別の卵(レシピエント胚)に移植すると、産まれてくる雄は遺伝子組み換えされた始原生殖細胞由来とレシピエント胚由来の両方の精子を持つニワトリ(生殖巣キメラニワトリ 第0世代)になる。この雄と遺伝子操作されていない野生型の雌の交配により誕生するのが、遺伝子組み換えされた第1世代のニワトリだ。この第1世代の雌が産む卵に大量のIFN-βが含まれている。

「オボアルブミンは卵殻の形成にも関わると考えられていたため、第1世代の雌が卵を産めるのが心配でした。しかし、卵は無事に産まれ、しかもIFN-βが30～60ミリグラムも含まれていたのです」と大石さんは成果を強調する(図4)。IFN-βの販売価格から単純に計算すると卵1個の価格は6000万円から3億円にもなり、まさに「金の卵」を産むニワトリだ。

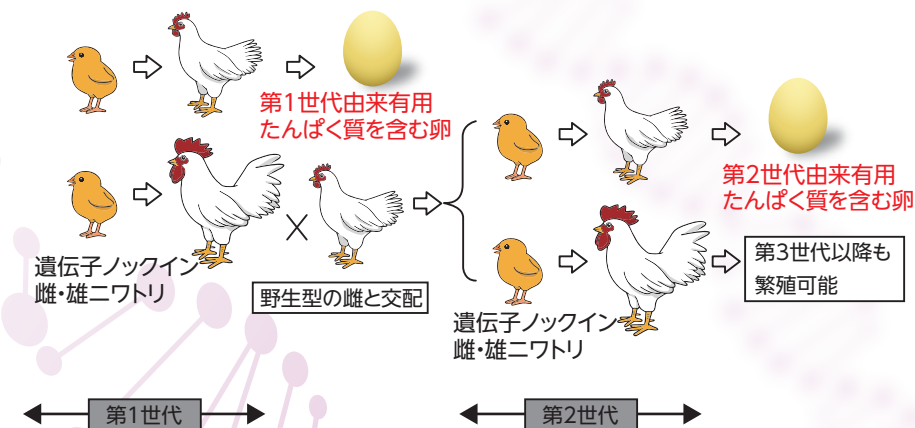
実際には卵白からの精製や活性化処



■図3 ゲノム編集技術を用いたニワトリへの遺伝子導入。始原生殖細胞を取り出し、遺伝子操作で目的の遺伝子を組み込み、別の卵(レシピエント胚)に顕微鏡下で移植する。生まれてきた雄と遺伝子操作をしていない雌とを交配させ、遺伝子組み換えニワトリを誕生させる。



■図4 IFN-βを含む卵白(左)は、通常の卵(右)に比べ白濁している。卵1個に30～60ミリグラムが含まれる。



■図5 導入したIFN-β遺伝子は繁殖により次世代にも引き継がれるため、煩雑な操作をしなくても「金の卵を産むニワトリ」を増やすことができる。

理が必要で卵そのものを高値で取引できるわけではないが、大量の有用たんぱく質を卵白中で生産できた意義は大きい。第1世代の雌は少なくとも5カ月間にわたり卵を産み続けるというのだから、有用たんぱく質を生産する生物工場として十分に利用できるだろう。

「さらに特筆すべきは、たんぱく質生産能力が繁殖により次世代にも受け継がれることです」と大石さんは話す。IFN-βが含まれる卵はふ化しないため、雌は子孫を残せないが、導入したIFN-β遺伝子を持つ雄を野生型の雌と交配させれば、この遺伝子を持つヒヨコが産まれてくる(図5)。大石さんは第3世代以降でも導入した遺伝子を保持していることを確認しており、金の卵を

産むニワトリを繁殖によって増やせることを示したのである。「養鶏の世界では精子を冷凍保存し、人工授精に用いる技術も確立しつつあると聞きます。遺伝子組み換えニワトリについても保存が可能になれば、応用展開がしやすくなるでしょう」と期待を込める。

国内企業が持つ特許を利用 受託製造で技術を磨く

始原生殖細胞を用いた遺伝子導入法は、理論上はIFN-β以外の有用たんぱく質にも適用可能だ。大石さんから技術のライセンスやノウハウの提供を受けたコスモ・バイオ(東京都江東区)は、今年の7月から受託製造

を開始した。企業が生産を希望するたんぱく質の遺伝子をニワトリに導入し、たんぱく質の製造、精製に関する研究開発を進める計画で、この事業を通じて適応可能なたんぱく質の種類を増やし、精製技術を改良することを狙っている。

「IFN-βでは成功しましたが、どんなたんぱく質でも同じようにうまくいくとは限りません。遺伝子の長さなどが影響して卵白で発現しない可能性もありますから、事例を積み重ねて遺伝子ごとの最適化を目指します。研究が進めば、さまざまなたんぱく質を安価に大量に生産できると期待しています」と意気込む。

一方、事業化に向けて懸念されるのが、遺伝子改変に用いるCRISPR-Cas9の特許問題だ。CRISPR-Cas9の特許は、海外の研究機関が保有しているため、商用利用では特許を保有する2機関に対し、実施料の支払いが生じる。そこで大石さんは大阪大学発のベンチャー企業C4U(大阪府吹田市)が特許を持つCRISPR-Cas3に注目した。このゲノム編集技術はCRISPR-Cas9の特許に抵触しない国産技術で、実施料を支払うにしても国内産業の振興には貢献できる。

国内企業との産学連携体制で、着実に実用化に向かう鶏卵による有用たんぱく質生産技術。国産技術で有用たんぱく質を安価に大量生産できるようになれば、産業界に大きなインパクトを与えるに違いない。



研究室に設置された自動転卵機能の付いた卵機。

最終回

数字に見る 科学と未来 Vol.12

ナノスケールのワイヤを使い 1ミリリットルの尿でがん検査

ナノチューブ、ナノ粒子、ナノリボンなど、これまでにない機能を持ったナノメートル（10億分の1メートル）スケールの新しい材料が開発されている。名古屋大学大学院工学研究科の安井隆雄准教授は、ナノワイヤを利用して、わずか1ミリリットルの尿からがんを特定する技術を新たに発見した。



やすい たかお
安井 隆雄

名古屋大学 大学院工学研究科
准教授
2015～19年 さきがけ研究者

尿からの検出が予期されるマイクロRNA

2565種類

18～25塩基程度からなる「マイクロRNA」は、生体内でさまざまな役割を担っている。エクソソームと呼ばれる小胞に包まれて細胞から分泌されるマイクロRNAは、血液や尿などにも含まれ、がんなどの病気を見つけるための目印となる「バイオマーカー」としても注目されている。

ナノワイヤをバイオに生かす

ナノワイヤは、断面の直径が数10～100ナノメートルの針状の構造だ。以前は「ウィスカー（ヒゲ）」と呼ばれ、電子機器の絶縁不良の原因になる厄介者だったが、1990年代に入ると応用が試みられるようになった。半導体や金属、酸化物などさまざまな材料で作ることができ、高感度センサーや太陽電池など幅広い応用が期待される。

安井さんが進めるのは、酸化物ナノワイヤのバイオ分野への応用である。高感度センサーのように1本のナノワイヤを使用するのではなく、多数のナノワイヤを作り込んだナノワイヤの「森」を利用する。安井さんは2×40ミリメートルの面積に1億本ものナノワイヤを成長させ、マイクロ流路と組み合わせたナノワイヤデバイスを、がん検査を可能にする細胞外小胞（エクソソーム）の収集や、微生物の同定に生かそうと考えている。エクソソームや微生物を含む溶液を流路に流すと、流路の底に生えたナノワイヤがそれを集める仕組みだ。

「がんの検査では、体液中に存在するエクソソームを集め、その中にある生体機能を制御するマイクロRNAと呼ばれる小さな断片を取り出して解析します。微生物の同定でも、集めた微生物からDNAを抽出し解析します。小さな標的を集めることに、ナノワイヤが利用できると考えたのです」と安井さんは振り返る。

機能とコストの両立を目指す

現在、研究室では2つの方法でナノワイヤが作られている。その1つが気液固相（VLS）法で、基板上に並べた金の粒子を溶かし、そこにスズと酸素を気相の状態で供給して取り込ませ、固相の結晶（酸化スズ）として成長させる方法だ（図1）。ナノワイヤの太さや密度は、基板上に配置する金で制御できる。

もう1つの水熱合成法では原料となる原子を含む溶液中に表面処理を施した基板を浸し、ナノワイヤを成長させる。

安井さんは「どちらの方法も成長中

は全体の表面エネルギーを小さくしようという現象が起こります。VLS法では溶けた金が触媒の働きをして、結晶を成長させます。水熱合成法でも、シリコン基板に酸化物成膜などの表面処理をすることで、ナノワイヤを成長させたい場所に、結晶が成長しやすい表面エネルギー状態を作り出します」とナノワイヤの成長の原理を説明する。

デバイスのもう1つの特長が、「産業界から注目を集めている」と安井さんが話す流路の部分だ。エクソソームなどの試料を含んだ溶液をナノワイヤに接触させなくては、試料を集めることはできない。安井さんは流路の天井面にヘリンボーンと呼ばれるV字状の刻み目を入れた（図2）。これにより、流路内にらせん状の水流れが生まれ、溶液が効率的にナノワイヤと触れることになる。

さきがけの研究領域で掲げる目標は機能が生まれる「超空間」を作り新たな材料開発につなげることだ。これまでの共同研究の経験から、安井さんは機能を発現するだけでは産業利用は難しいと学んでいた。「材料として使っ

てもらうためには、機能を達成するだけでは不十分で、製造コストを下げることが重要です。ナノワイヤの成長法や流路の材料など細かく検討し、改良を重ねました」と安井さん（図3）。流路を円筒状にするなどまだ改善の余地はあると考えているが、「機能や原理について示し、低コスト化の道筋も付けたので、さらなる改善や用途の検討は産業界に引き継いでほしい」と語る。

がんの検査や微生物の特定も

デバイスの用途の1つが、がんの検査だ。細胞が分泌するエクソソームにはマイクロRNAが含まれ、ヒトでは2600種類以上が見つかっている。健康な人とがん患者を比べると種類ごとの割合が異なることから、この違いを利用してがんを発見できる。従来は血液サンプルを使用することが多かったが、安井さんは尿に含まれるエクソソームを集め、抽出したマイクロRNAの解析によるがんの検出に成功した。

「血液サンプルは採取や管理が大変です。その点、尿だとコストも手間も少なくて済みます。痛みもなく、患者の負担も減らせるのです」と尿を用いる利点を強調する。

尿に含まれるマイクロRNAは200～300種類と血液中よりも少ないと考えられていたため、当初は血液並みの検出ができるか懸念されていた。しかし、「尿では2000種類程度が見つかりました。さらに、予想に反して尿を利用した方が、確度が高かったのです。おそらく血液よりもたんぱく質などの混入が少ないためでしょう」と安井さん。現在、この方法で、肺がんと脳腫瘍の2つのがんを検出することができるという。

さらにナノワイヤデバイスで微生物を絡め取り細胞を壊し、抽出したDNAから微生物の種類を特定することも可能にした。「微生物は細胞壁を持つため、壊すためには特殊な薬剤などが必要でしたが、開発したデバイスでは微生物を含む溶液を流路内に流すだけでDNAが取り出せるのです」と胸を張る。

安井さんは当初、微生物が破碎されるのはナノワイヤが突き刺さるためだと想像していた。しかし、電子顕微鏡で何度観察しても、微生物にナノワイヤが刺さっている決定的瞬間を捉えることはできなかった。ナノワイヤの長さや太さ、本数など、条件を変えながら実験を重ねた結果、微生物などを破碎する予想外の仕組みが見えてきたと打ち明ける（図4）。

「溶液中の微生物は流されながら、ナノワイヤに捉えられます。絡め取られた微生物が、溶液が流れる圧力によって押しつぶされ、その結果破碎されて、DNAが放出される。そう説明すると実験結果とよく一致するのです」。ナノワイヤが微生物に巻き付いている様子は電子顕微鏡で観察されているが、ナノワイヤが巻き付く仕組みは正確にはわかっていない（図5）。まだ仮説の段階だが、「近いうちに、証拠となる画像を撮影したい」と意気込んでいる。

大学は0から1を生み出す場所

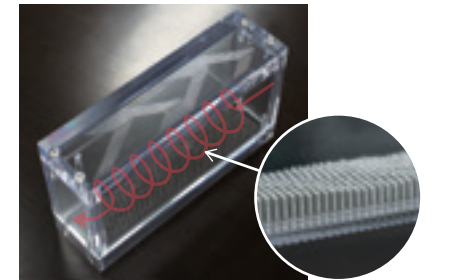
がんの検査技術を磨くため、昨年、ベンチャー企業Icaria（東京都文京区）が立ち上がった。安井さんがテクニカルアドバイザーとして参加し、肺がんと脳腫瘍以外のがんの早期検出を目指した技術開発を進めている。

「大学の役割は、0から1を生み出すこと、新しい発見をすることです。そして新発見を具体的に世の中の役に立つようにする、1を100にするのがベンチャー企業です。Icariaでは、マイクロRNAを検出する方法や分析の手順なども工夫し、判定精度の向上や検査にかかるコストの低減にも挑戦しています」と大学と企業の役割分担を説明する。

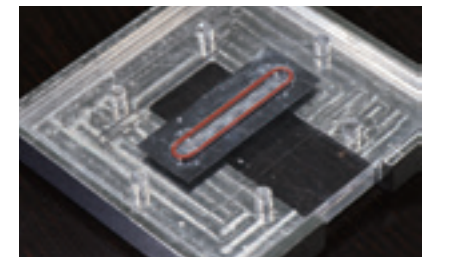
安井さんはさらに「ベンチャー企業の成果の100を、大企業は1万にできます。そうすれば、より多くの人々が、基礎研究の成果を利用することができるようになります」と語り、デバイスの普及に期待を寄せる。がんの早期発見や、飲料水などに混入する微生物の分析にナノワイヤデバイスが当たり前のように使われる未来は、そう遠くない。



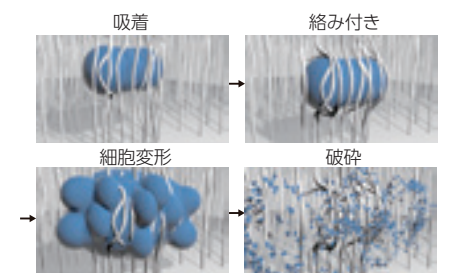
■図1 金を利用したナノワイヤの作成方法。ナノワイヤを成長させたい基板上に金の微粒子を付着させ、加熱する(左)。金が触媒の役割を果たし、金が付着している場所だけにナノワイヤが成長していく(右)。



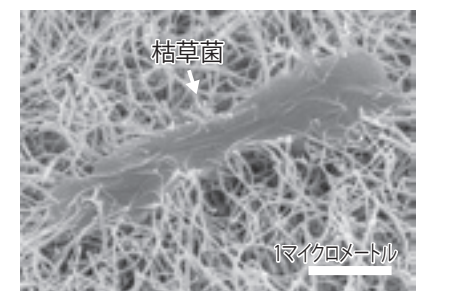
■図2 流路を1000倍に拡大した模型。上部に開けられた一方の穴から、分析する液体を流し込む。流し込まれた液体は上部のヘリンボーン構造によって、らせん状の回転流となり、底面のマイクロワイヤに何度も接触しながら、もう一方の穴から排出される。



■図3 実際のデバイス。シリコン基板上でのナノワイヤの成長法を改良したり、リング（パッキン）で流路を作ったりと、コストを下げる工夫を凝らした。



■図4 ナノワイヤが微生物などを破碎する様子(想像図)。ナノワイヤに接触した微生物が、ナノワイヤに吸着し、ナノワイヤが絡み付く。溶液が流れる圧力によって、微生物は押しつぶされ、最終的に破碎されて内部のDNAが放出される。



■図5 ナノワイヤが微生物に絡み付いている様子(電子顕微鏡写真)。

戦略的創造研究推進事業さきがけ
研究領域「素材・デバイス・システム融合による革新的ナノエレクトロニクスの創成」
研究課題「遷移金属酸化物のナノ空間3次元制御による省エネルギー駆動機能選択的相変化デバイス創製」

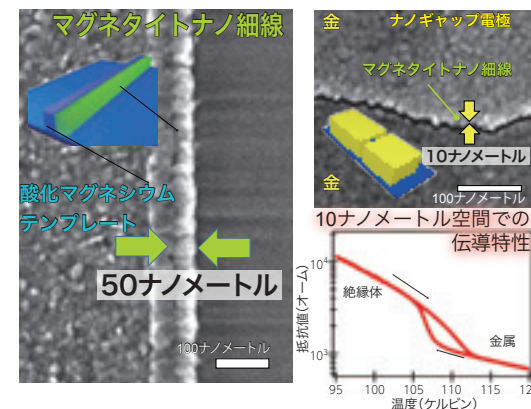
研究
成果

金属にも絶縁体にもなるマグネタイトをナノサイズに 特性の解明やナノエレクトロニクス応用へ期待

マグネタイト(Fe_3O_4)は天然の磁石にもなる鉱物ですが、温度などによって電気の通りやすさが100倍以上変わり、金属にも絶縁体にもなる相転移特性を持っています。その特殊な結晶構造は早くから注目され、電子デバイスに使うための微細化も研究されてきました。しかしマグネタイトには結晶中で原子の規則的な並びがずれているといった欠陥があるため、ナノメートルサイズにするとその影響が大きくなり相転移特性が失われるというのが定説でした。

大阪大学産業科学研究所の服部梓准教授は、物質をナノサイズで作製して新たに機能を発現させる研究をしています。酸化マグネシウムでできた微細なテンプレート基板にマグネタイト結晶を成長させ、ナノレベルの細い線にする技術を開発し、10ナノメートルの微小な隙間を持つナノギャップ電極を作る技術と組み合わせました。これにより、欠陥の少ない結晶の領域を選ぶことができ、優れた相転移特性を保ったまま、3次元方向全てがわずかに10ナノメートルというマグネタイトのナノ構造体を作ることになりました。

マグネタイトをナノサイズにできたことで、相転移特性の鍵といわれる、電荷の秩序状態の機構解明に迫れると期待されています。また、開発したナノ構造作製技術は他の物質にも適用でき、ナノエレクトロニクスへの幅広い応用が見込まれます。



独自のナノ構造作製技術(左)とナノギャップ電極(右上)により、寸法10ナノメートルでのマグネタイトの相転移を初めて観察した(右下)。

未来社会創造事業探索加速型
研究領域「地球規模課題である低炭素社会の実現」
研究課題「光駆動ATP再生系によるVmax細胞の創製」

研究
成果

緑は進め 赤は止まれ 光で微生物の代謝を制御 物質生産の効率化へ

燃料や生分解性プラスチックの原料となるバイオマスは、持続可能な社会を実現する資源として注目されています。大腸菌などの微生物を工業に利用するバイオプロセスでは、原料の糖を細胞が取り込み、多数の代謝経路を経て目的の物質に変換します。広く実用化するには、代謝の流れを最適化して生産速度を上げることが必要です。

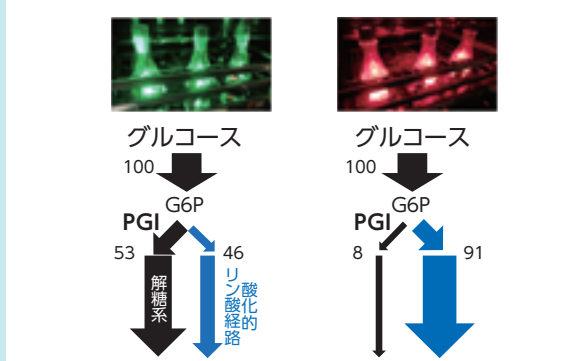
従来、代謝の流れを調整するには培養液に薬剤を加えて遺伝子の発現を誘導していました。一度加えた薬剤は培養液から取り除くことが難しいため、これではオン・オフを切り替えられません。

大阪大学大学院情報科学研究科の戸谷吉博准教授らは、光合成生物などが光で遺伝子の発現を制御する仕組みに着目し、光合成生物が持つ分子装置の遺伝子を大腸菌に導入して、光を当てて繰り返し代謝をオン・オフできる制御技術を開発しました。

大腸菌に光を照射して、酵素を発現する遺伝子に働かかけます。この分子装置では、緑色の光は標的の遺伝子の発現を促進し、赤色の光は抑制します。開発した大腸菌株で

は、緑の光では解糖系を、赤い光ではペントースリン酸経路を主に使って糖を分解していることを明らかにし、光で代謝経路を制御することに成功しました。

今後、有用物質を高効率に生産する手法の確立へと、期待が高まります。



グルコース6リン酸(G6P)から分岐する2つの代謝経路に着目し、G6Pイソメラーゼ(PGI)の遺伝子発現量を光で制御するスイッチを開発した。矢印の太さと数字は、グルコースが細胞に取り込まれる速度を100とした時の各代謝経路の反応速度を示している。

戦略的創造研究推進事業ACCEL
未来社会創造事業探索加速型(本格研究ACCEL型)

開催
予告

10月25日(金)「第4回ACCELシンポジウム」開催 トップサイエンティスト×プログラマネージャーの社会変革への挑戦

ACCELは、基礎研究の有効性を検証し、イノベーションを加速することを目的として2013年に開始した事業です。これまでは、大学などで生み出された研究成果が企業に持ち込まれ、その開発を国が支援する直線的な流れで事業化が進められていました。しかし、必ずしも多くの成功例が生まれるとは限りません。その中で、基礎研究成果の開発や製品化の経験が豊かな企業出身者をプログラマネージャー(PM)に抜擢し、トップサイエンティストである

研究代表者(PI)と共に事業化につなげることを目指して研究開発するのがACCELです。研究側からの発信だけでなく、産業側からのフィードバックを研究者とPMが受け取ることも想定したこの仕組みは前例が少なく、研究開発のターゲットをより明確にしながら進められています。

第4回ACCELシンポジウムでは、PIとPMの二人三脚によってトップサイエンスをトッピノベーションへつなげるための最先端の研究成果と展望を紹介します。



登壇予定者(PI/PM)

北川 宏(京都大学)	／岡部 晃博
辻井 敬亘(京都大学)	／松川 公洋
魚住 泰広(分子科学研究所)	／間瀬 俊明
米長 泰明(慶應義塾大学)	／塚原 信彦
館 暉(東京大学)	／野村 淳二
藤岡 洋(東京大学)	／碓井 彰
田中 耕一郎(京都大学)	／深澤 亮一
染谷 隆夫(東京大学)	／松葉 頼重 (PMはJST所属)

PI、PMへの質問、期待など受付中
参加申込締切：2019年10月18日(金)

<https://www.jst.go.jp/kisoken/accel/event/20191025/>



サイエンスアゴラ連携企画

開催
報告

科学が社会に貢献するため SDGsを自分事に 「京都大学『超』SDGsシンポジウム 資源・エネルギーと持続可能性」を共催

サイエンスアゴラin京都を6月に京都大学などと共同で開催しました。

パネルセッション「資源・エネルギー問題を起点に、パートナーシップでSDGsに挑む」では、産学官の立場から8人が登壇。JSTの真真正人理事(当時)は、SDGs(持続可能な開発目標)を総合的な視点で捉え、自分事とする重要性に触れ、社会課題の解決に科学技術が貢献するためのJSTの場づくりや活動支援を紹介しました。

内閣府地方創生SDGs官民連携プラットフォームの下にJSTが設置した地域産学官社会連携分科会の公開ワー

クショップ「わたしのまちのスマートモビリティ2030」では、行政、研究者、企業、金融機関、学生、市民など約140人が一堂に会し、地域交通の課題解決への取り組みや、それを支援する枠組みを共有しました。科学技術による社会課題解決のあり方も活発に議論され、地域住民や地場産業などの関係者と地域の未来像を議論し共有した上で、科学技術を活用することが重要である、とまとめました。

SDGsの達成やありたい未来社会を創るために何ができるのか。JSTは今後も「科学と社会の対話の場」をつくり地域課題の解決へ貢献していきます。



「社会課題に先回りして解決するような科学技術イノベーションを興すため、JSTは若手研究者が十分に活躍できる場をつくり、研究現場と社会をつなげ、全体の取り組みを支えていく」と力強く述べる真真正人理事(当時)。



持続可能な未来の交通について活発に議論された。

サイエンスアゴラ連携企画

<https://www.jst.go.jp/sis/co-creation/renkei/>



Q1 記憶に残っている言葉は？

A1

ノブレス・オブリージュ
(Noblesse oblige)

出身高校の英語教材の名前に付けられていた言葉です。「立場のある者は相応の義務を背負っている」という意味ですが、義務というよりも社会に貢献する機会を多く得られる自発的な文脈で捉えています。

学生時代から人間の認知行動特性の理解に基づくシステム構築の研究を続けています。研究成果を社会に還元したいと思ったのは大学院生の頃です。現実世界と情報世界を融合する研究に取り組み、2004年に国立科学博物館で、鑑賞者の移動に応じて展示解説する「ユビキタス・ゲーミング」というシステムの構築と実証の機会を得ました。開発した技術が社会で使われ、喜んでもらえることにやりがいを強く感じました。博士号取得後、少子高齢化を支援するロボット技術の研究に参画したことで、超高齢社会を題材とした研究に出合いました。

Q2 研究テーマを一言でいうと？

A2 人と社会とのつながりを強化する技術

高齢者支援の研究開発では、介護などが必要な高齢者を支援する技術が多いのですが、私は特に元気な高齢者と社会との接点を情報通信技術によって生み出したいと考え、就労支援に力を入れています。ただ若い頃と同じように働くわけではありません。高齢者がそれぞれ空いている時間や持っている能力を補い合いながら、働きたい時にだけ働くスタイル作りを目指しています。そのためにWebアプリ「ジーバー



さきがける 科学人

vol.89

何歳からでも
活躍できる
社会の実現を
目指して

東京大学 先端科学技術研究センター
講師

檜山 敦

Atsushi Hiyama

Profile

熊本県出身。2006年 東京大学大学院工学系研究科博士課程修了。博士(工学)。東京大学大学院情報理工学系研究科特任助教、特任講師を経て、16年より現職。17年より国際科学技術協力基盤整備事業主たる共同研究者。18年より未来社会創造事業研究開発代表者。

(GBER)」を研究開発しています。ジーバーは「地域の元気な高齢者を集める」という意味の英語の頭文字を取っています。困った時や人手が欲しい時にアプリで求人募集をすると時間帯や能力などの条件にマッチしたおじいちゃん、おばあちゃんが来てくれます。すでにサービスの実証を開始していて、2019年4月現在、2700人以上がアプリを通して地域参加しています。

他にも元気な高齢者が旅行の様子を360度カメラで撮影してSNSなどで共有することで、外出が困難な高齢者がバーチャル旅行を体験したり、遠隔操作ロボットを使って空間を超えて活躍したりできる技術を開発しています。台湾の大学との共同研究では、単調になりがちなリハビリに複合現実感を取り入れ、楽しみながら取り組んでもらえる仕組みをつくっています。

1人1人と社会との接点を見いだす技術の研究開発をすることで、何歳からでも無理なく活躍できる社会を実現したいです。将来、若い世代とお互いに助け合える社会も構築できると考えています。

Q3 休日の過ごし方は？

A3 いろいろな趣味を楽しむ

ファッションに興味があり、ファッションウィークに参加したこともあります。ツイード素材の服を着て自転車で街を走る「ツイードラン」に、行きつけのテーラーで仕立てたツイードのモーニングなどで参加し、これまでに3つのベストドレッサー賞を受賞しました。他にも北アルプスなどの高山に挑戦してきました。子供の頃から好きな特撮映画や最新のCGを駆使したハリウッド映画も楽しみつつ研究の発想も得ています。年齢を重ね体力が落ちててもいろいろな趣味が楽しめる、そんな未来をつくりたいです。



リサイクル適性(A)

この印刷物は、印刷用の紙へリサイクルできます。

R70

古紙パルプ配合率70%再生紙を使用

JSTnews

September 2019

発行日／令和元年9月10日

編集発行／国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)総務部広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町5-3サイエンスプラザ

電話／03-5214-8404 FAX／03-5214-8432

E-mail／jstnews@jst.go.jp JSTnews／https://www.jst.go.jp/pr/jst-news/



最新号・バックナンバー