

JST news

未 来 を ひ ら く 科 学 技 術

3

March 2022

植物の細胞内小器官を自在に制御
多様な産業イノベーション創出へ

特別対談
生命科学 × DX で研究が変わる
創造的な活動で未踏の現象解明

03

特集 1

植物の細胞内小器官を自在に制御
多様な産業イノベーション創出へ

08

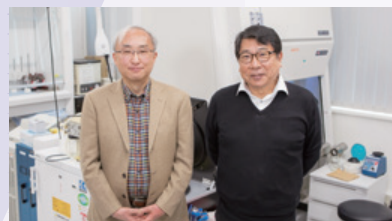
特集 2

特別対談

生命科学×DXで研究が変わる
創造的な活動で未踏の現象解明

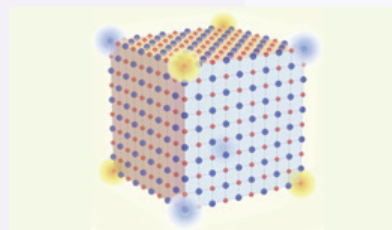
12

世界を変える STORY

遺伝子を安全に効率よく導入
難病の根本的な治療に貢献

14

NEWS & TOPICS

食塩は結晶の角に分数の電荷を持っている
イオン結晶の工業応用に新展開を期待 ほか

16

さがける科学人

人とロボットの優しい関係が
未来の社会を変えていく同志社大学 文化情報学部 准教授
飯尾 尊優

特集 1

植物の細胞内小器官を自在に制御
多様な産業イノベーション創出へ

光合成をはじめ、植物は効率的に有用な物質を生産する仕組みを持っている。こうした植物の性質を産業に活用しようとする研究が、近年盛んに行われている。中でも、細胞内小器官であるオルガネラに着目するのは、ERATO「沼田オルガネラ反応クラスタープロジェクト」を率いる、京都大学大学院工学研究科の沼田圭司教授だ。オルガネラを自在に制御する技術を確立することで、物質生産に最適な機能を持つ植物を生み出す基盤技術を構築し、植物を起点とした多様な産業におけるイノベーション創出を目指す。

ぬまた けいじ
沼田 圭司京都大学 大学院工学研究科 教授／
理化学研究所 バイオ高分子研究チーム
チームリーダー
2016年よりERATO研究総括

ゲノム編集よりも手軽に 目標は高機能の新物質生産

二酸化炭素削減やエネルギー問題の解決に向け、近年、生物を利用した物質生産が注目を集めている。光合成に代表されるように、植物は有用な物質を効率よく生産できるため、この仕組みを食料やエネルギーだけでなく、材料や医薬品などの生産に活用できれば、さまざまな社会課題の解決にもつながると期待されているのだ。しかし、生物が持つ物質生産の仕組みは非常に複雑で、根本からそのメカニズムを解明するまでには至っていない。そのため、望みの物質を生産するのに最適な生物を、自在に設計する段階にはいまだ達していない。

ERATO「沼田オルガネラ反応クラスタープロジェクト」を率いる、京都大学大学院工学研究科教授で、理化学研究所環境資源科学研究センターバイオ高分子研究チームの沼田圭司チームリーダーも、生物を利用した物質生産の研究に取り組む1人だ。沼田さんは博士課程で高分子の結晶構造解析を学んだ後、米国に留学し、再生医療や生体材料として用いられる絹たんぱく質に含まれるベータシート構造の毒性評価や、細胞内に目的の分子を送り込む手法開発などを手掛けてきた。「高分子科学に軸足を置きながら、細胞の扱いやさまざまな物質の導入手法を習得していきました」と当時を振り返る。

帰国した沼田さんは理化学研究所



図2 ペプチドの様々な機能を活かして、目的の物質を植物の特定の場所へ送り届ける。

で、植物細胞にバイオプラスチックの一種であるポリヒドロキシアルカン酸を作らせる研究に着手した。しかし、核DNAを改変しても、期待したほどの量は得られなかった。理由を調べたところ、オルガネラの1つであるミトコンドリア由来の物質が不足していることが原因だった。「いくら核DNAを操作しても、オルガネラの機能が高まらないと、実際に生物に必要な物質を大量に作らせることは難しいと考え、遺伝子を改変する分子を送り込む対象にオルガネラを加える必要があると考えました」と語る。

オルガネラの改変では使い勝手の良い手法がなく、研究も進んでいなかったことから、手法開発は必須だった。一方で、DNAの改変も新たな手法が必要だったと沼田さんは語る。「核DNAの改変ではCRISPR-Cas9などのゲノム編集技術が広く利用されるようになりました。しかし、植物細胞の場合、CRISPR-Cas9で核

DNAを編集した後、そのCas9遺伝子を核DNAから抜く必要があります。もっと手軽な手法が必要だろうと考えました」と説明する。

最終目標は植物で高機能な新物質を作り、新規材料を創出することと語る沼田さん。核DNAやオルガネラなどの改変技術を個々に確立するだけでは、目標を達成することは難しいと考え、より大きな目標を新たに打ち立てた(図1)。植物の物質生産に関わるあらゆる機構を、オルガネラの機能や相互作用から解き明かし、植物の形質改良の基盤技術を確立したいと、ERATOのプロジェクトを立ち上げた。

人工細胞膜透過性ペプチド創出 葉緑体、ミトコンドリアにDNA導入

ERATOでは当初、「融合ペプチド設計グループ」、「オルガネラ改変グループ」、「オルガネラ相互作用グループ」の3グループを組織して研究を進めていた。融合ペプチド設計グループは、高分子化学の知識を生かして細胞内に分子を運ぶペプチドの設計を担う。得られたペプチドを使って、オルガネラ改変グループが核やオルガネラのDNAを改変し、その遺伝子発現をオルガネラ相互作用グループがさまざまな機器を用いて確認していく。現在は、他の研究機関との共同研究を見据え、藻類やヒトの細胞を扱う研究者が参加する「融

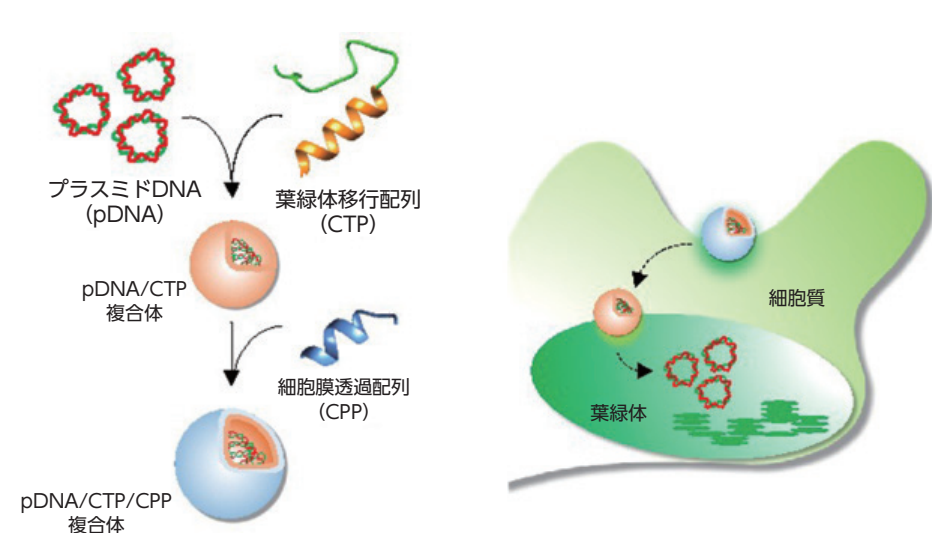


図3 プラスミドDNAと葉緑体移行配列を含むペプチドを複合化し、さらにCPPを含むペプチドを添加することで、2つの機能性ペプチドを含むクラスターを形成し、それを植物内部の色素体へ導入することに成功した。

合ペプチド利活用グループ」も加えた4グループで研究を進めている。

すでに植物ミトコンドリアへの選択的DNA導入に成功していた沼田さんは、さまざまな植物細胞により効率よく侵入する細胞膜透過性ペプチド (CPP) の探索を行った(図2)。動物細胞でよく使われるペプチドを中心とした55種のCPPからなるライブラリーを作製し、タバコ、シロイヌナズナ、トマト、ポプラ、イネなどの植物を材料として、導入効率と導入様式を評価した。その結果、植物種や組織によって、CPPの導入効率や局在性が異なること、さらに用いた植物種全てに効果的なCPPも複数種同定した。

次に、得られた知見を基に植物や藻類が持つ色素体へDNA導入を試みた。色素体へ送り込みたい環状のプラスミドDNAと葉緑体への取り込みを促進する葉緑体移行配列を持つ

ペプチド、プラスに帯電したペプチドの複合体にCPPを添加したクラスターを作り、モデル植物のシロイヌナズナの葉に注入した。その結果、もくろみ通りDNAを葉緑体へ導入することに成功した(図3)。

この成功を受けて、同様の手法を使い、タバコの葉の葉緑体、トマト果実、ジャガイモの地下茎にそれぞれ存在する色素体のクロモプラスト、アミロプラストに、DNAの導入を試みた結果、効率や導入時間に差はあったものの、全ての実験に成功し、導入したDNAの発現を確認することができた(図4)。狙い通り、目指した技術の1つを実現した形だが、課題もあったと沼田さんは語る。「この実験で使ったCPPや複合体は導入効率が低かったんです。植物細胞を用いて物質生産しようと思うと、導入効率を大幅に上げる必要があります」。そこで

次に沼田さんはCPPの改良に取り組んだ。

効率的なCPPを見つけるために、過去、同様の働きがあると報告されているペプチドを全て試してみたが、対象となる細胞によって透過しやすさにばらつきがあった。そこで沼田さんは天然には存在しない人工のアミノ酸を加えることで、ペプチドを分解する酵素に対する安定性を高めることに成功した。

また、細胞への取り込まれ方によって、標的とするオルガネラに運ばれるかどうかが変わるという。例えば、細胞膜にくぼみができて、そのくぼみに囲まれるように取り込まれるエンドサイトーシスは、植物細胞なら液胞に、動物細胞ならリソソームに運ばれてほとんどが分解されてしまう。これでは細胞内に分子を送り込む効率を高められたところで、狙ったオルガネラに到達して、そこでDNAを操作するなどの機能を動かせることは難しい。

たんぱく質の直接導入に成功 人工ペプチドで効率も20倍に

こうした課題は、植物に限ったものではないと沼田さんは指摘する。狙った臓器の細胞に薬剤を送り届けるナノキャリアの開発でも、エンドサイトーシスを回避する方法の確立は同様に課題となっているという。「効率的な細胞膜透過性配列を目指してさまざまな人工の機能性ペプチドを合成していたところ、あるペプチドがたまたまエンドサイトーシスではな

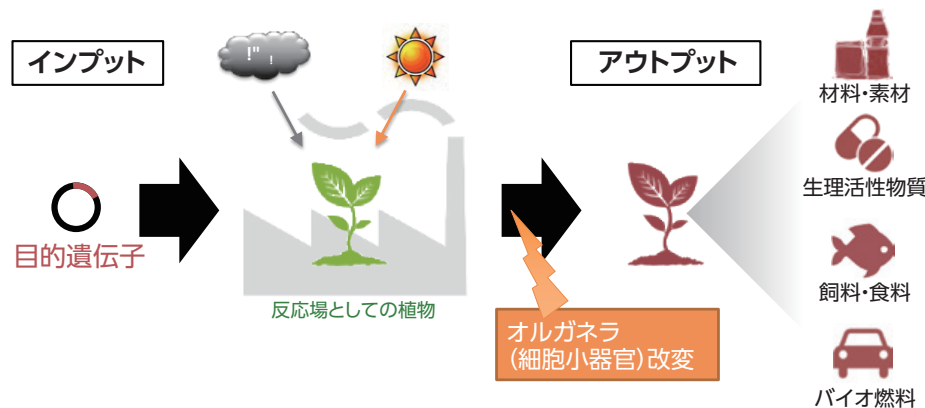


図1 植物オルガネラを利用した物質生産

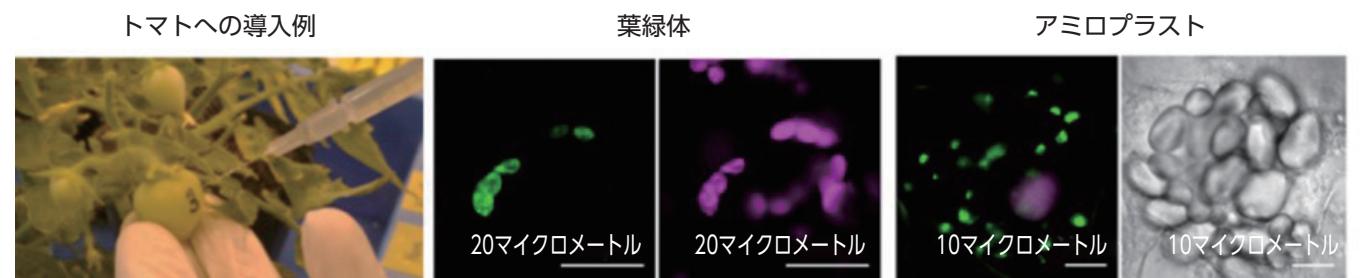


図4 トマト果実にペプチドとDNAのクラスターを導入している様子(左)。タバコ葉の葉緑体の共焦点レーザー顕微鏡画像(中央)。左側の緑がレポーター遺伝子の発現を示す。ピンク色が葉緑体。ジャガイモの地下茎のアミロプラストの画像(右)。左側の共焦点レーザー顕微鏡画像では、ピンク色がレポーター遺伝子の発現、緑色がクロロフィルを示し、右側の明視野像で無色のアミロプラストが集まっている様子を示している。

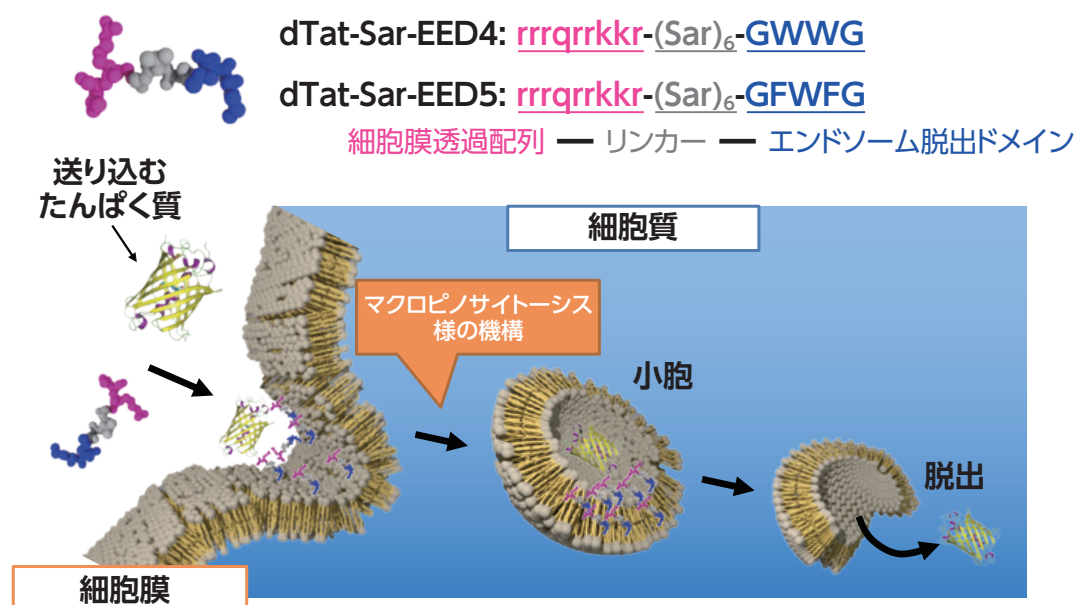


図5 マクロピノサイトーシスは、細胞外の物質を細胞内へと取り込む機構の一種で、取り込みの過程で特徴的な細胞膜の突出構造と直径200ナノ(10億分の1)メートルを超える細胞内小胞の形成が見られる。

い経路で入っていることがわかりました」と笑顔を見せる。解析した結果、これまで植物細胞では報告のなかったマクロピノサイトーシスという取り込み機構に似た現象を誘起して、細胞内に侵入していたことを明らかにした(図5)。

こうして得られた機能性ペプチド(dTat-Sar-EED4)を使い、植物へ機能性たんぱく質の直接導入にも挑戦した。dTat-Sar-EED4と加水分解酵素との複合体を作成し、タバコの培養細胞やシロイヌナズナの子葉などのモデル植物に導入できるかどうかを試したところ、細胞内で酵素が発現する様子を蛍光顕微鏡で確認することができた(図6)。「これまで植物細胞に用いられてきたCPPと比較して、最大で20倍も導入効率が高いことも確かめられました。今後、オルガネラを改変する上で強い武器になりそうです」と手応えを口にする。

一方、植物細胞の核DNAを簡便に改変する技術の研究でも成果が得られている。沼田さんらはCRISPR-Cas9でゲノムを切断する働きを持つたんぱく質のCas9を直接、細胞に導入する技術の研究に取り組んだ。たんぱく質を内包できるナノサイズのカプセルを利用し、この表面

にCPPを取り付けて、シロイヌナズナの組織から作成した未分化細胞の塊であるカルスに導入したところ、効率的に細胞内に侵入でき、標的の遺伝子に典型的な変異を生じさせることに成功した(図7)。

従来のCRISPR-Cas9で必要となる遺伝子を組み込み、細胞内部で発現させてDNAを改変する方法よりも簡便になっただけでなく、狙った遺伝子以外も破壊してしまうオフターゲット

トが少なくなったという。より安全な植物のゲノム編集技術として期待されている。また、最新の研究でスプレーを噴霧することで核酸を植物に導入し、植物の改変を行うという、より簡便な手法の開発にも成功したという(図8)。「これらの手法は汎用性の高い安全なゲノム編集技術として、さまざまな実用植物の品種改良にも使われていくことになるでしょう」と語る。

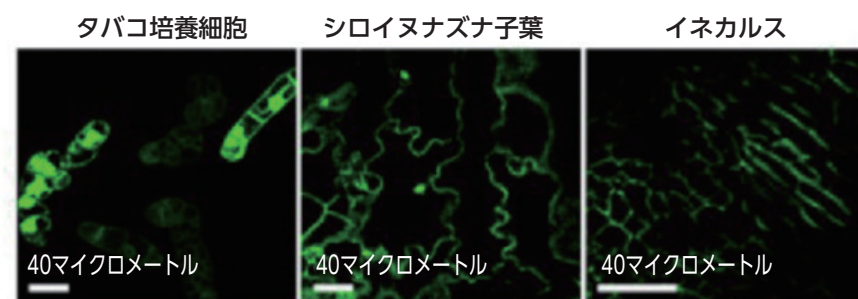


図6 人工膜透過ペプチド(dTat-Sar-EED4)により加水分解酵素β-グルクロニダーゼ(GUS)が活性な状態で、三つのモデル植物へそれぞれ導入されたことを示す蛍光顕微鏡画像。



図7 ナノカプセルに内包したCas9 RNPを植物カルス細胞内へ送達し、ゲノム編集を行う。

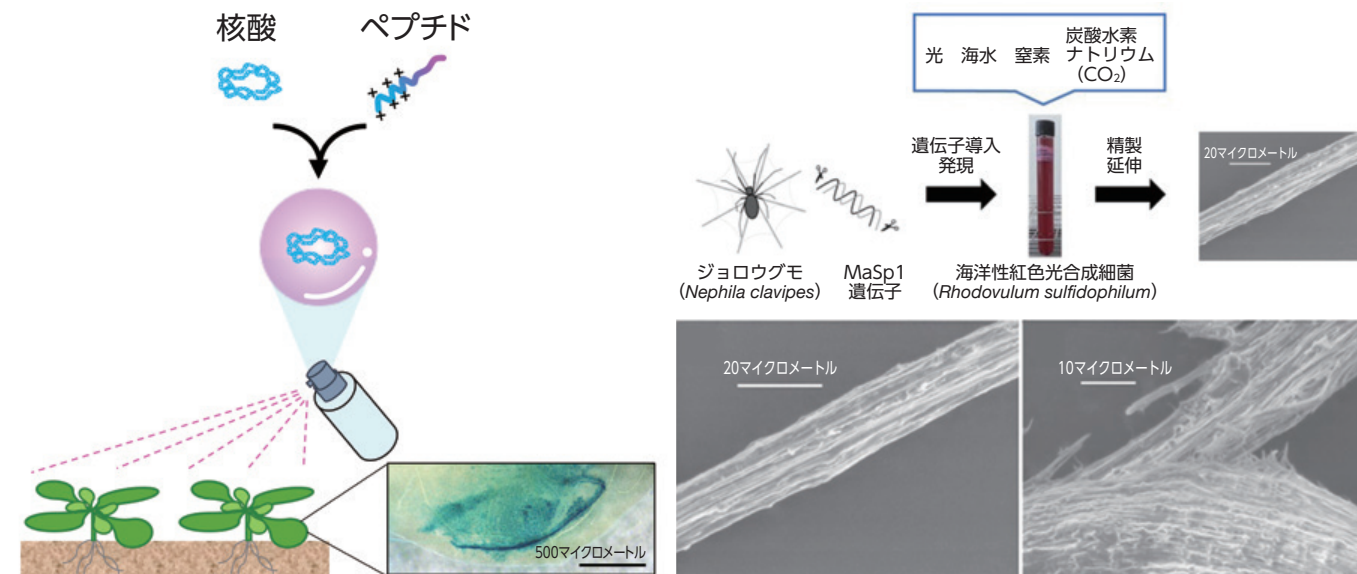


図8 スプレーによる植物体への核酸-ペプチド複合体の噴霧

図9 海洋性の紅色光合成細菌を730ナノメートルの赤外LED照射下、人工海水中で炭素源となる炭酸水素ナトリウムと窒素源となる窒素ガスを加えながら培養すると、クモ糸シルクが得られる。MaSp1たんぱく質から得られたファイバーの走査型電子顕微鏡像(左下)。ファイバーの破断面の走査型電子顕微鏡像(右下)。

産業応用見据えクモ糸を合成 相互作用の解析が次なる課題

これらの基盤技術を用いた応用研究もすでに始まっている。その一例が、クモの糸を光合成細菌に作らせる研究だ。クモが作り出すシルクは軽量でありながら鋼鉄にも匹敵する韧性を持つことから、強い衝撃への耐性が求められる建築構造材料への応用も期待されている。しかし建築構造材料に利用できるほど大量のクモ糸シルクを、飼育しているクモからの抽出だけで得ることは難しく、さまざまな生物の細胞に遺伝子を導入して大量生産する技術の開発が進められている。

沼田さんらは、ジョロウグモの糸の主成分であるMaSp1たんぱく質の遺伝子を、紅色光合成細菌に導入して作らせることに成功している。得られたMaSp1を有機溶媒の中で延伸したところ、クモの糸によく似た繊維になり、電子顕微鏡で観察すると、破断面から内部が繊維構造となることを確認した(図9)。9リットルの大型培養槽での試験も進んでおり、実用化されれば、温室効果ガスを削減しながら有用な物質を合成できると期待されている。

他にも培養細胞を利用した天然ゴムの合成や、均質な人工木材を生産する研究も始まっている。しかし、実際に産業応用するためには、さらなる

生産効率の向上が欠かせない。「そのためにはオルガネラ同士の複雑な相互作用を解明していく必要があるでしょう」と沼田さんは次の課題を見据える。

その手がかりの1つとして、すでに葉緑体との相互作用によりミトコンドリアが小刻みに揺れる現象を報告している(図10)。細胞内では異なる性質のオルガネラが相互作用し、物質の代謝に関与していることが明らかになっている。こうした知見が蓄積され、個々のオルガネラの機能を高めるだけでなく、相互作用を制御することで細胞の代謝能力も向上できれば、沼田さんの描く未来への確かな一歩となるに違いない。

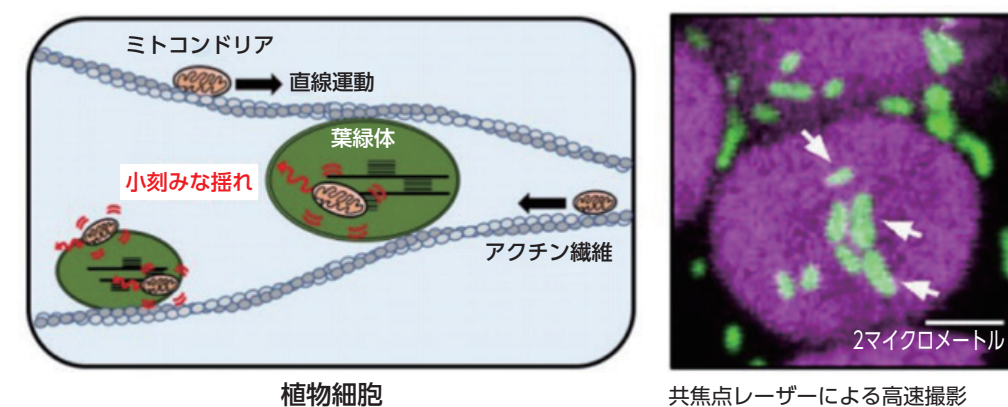


図10 シロイヌナズナ葉肉細胞内におけるミトコンドリア運動のイメージ(左)とその様子を共焦点レーザー顕微鏡で高速撮影した画像(右)。直線的な運動とは異なる小刻みな揺れが葉緑体との相互作用に相関することを明らかにした。

特集2 特別対談

生命科学×DXで 研究が変わる
創造的な活動で 未踏の現象解明

近年、産業界ではデジタル技術を積極的に取り
ンスフォーメーション(DX)が加速している。CREST
としたデジタルトランスフォーメーションによる生
命科学研究の革新」研究領域を立ち上げた。この
在り方そのものを転換し、本来研究者が手掛け
るべき創造的な研究活動を充実させることで、未
研究所生命機能科学研究センターの岡田康志
高橋恒一チームリーダーに、狙いや今後の展望

入れることで生産性を向上させる、デジタル・トラ
でも2021年度、新たに「データ駆動・AI駆動を中心
命科学研究の革新」研究領域を立ち上げた。この
在り方そのものを転換し、本来研究者が手掛け
るべき創造的な研究活動を充実させることで、未
研究所生命機能科学研究センターの岡田康志
高橋恒一チームリーダーに、狙いや今後の展望

おかだ やすし
岡田 康志

理化学研究所 生命機能科学研究センター
チームリーダー／
東京大学 大学院医学系研究科 教授
2021年よりCREST研究総括

たかはし こういち
高橋 恒一

理化学研究所 生命機能科学研究センター
チームリーダー
2021年よりCREST研究総括補佐

既存のデータベースが充実
機械学習も取り入れやすく

一「データ駆動・AI駆動を中心としたデ
ジタルトランスフォーメーションによる
生命科学研究の革新」研究領域(以下、
[バイオDX]領域)がスタートした背景
をお聞かせください。

岡田:約5年前、理化学研究所生命シ
ステム研究センター(現・生命機能科学研
究センター)で、細胞内で起こっている
生命現象を人工知能(AI)などのデジタ
ル技術を駆使して理解しようとする研
究が始まりました。それまでは人間が顕
微鏡をのぞいて判断していましたが、さ
まざまな計測技術で得られたデータを
AIで解析することで、細胞の状態を明
らかにしようという試みです。こうした
取り組みの重要性が認められ、新領域
の設立に至った形です(10ページ図1)。

高橋:生命現象をデジタル技術で理解し
ようとする試みは、決して最近始まった
話ではありません。1990年代に提唱さ

れた「システムバイオロジー」が先駆け
でしょう。コンピューター上のシミュ
レーションで、複雑な生命現象を理解し
ようとするものです。しかし、当時のコン
ピューターは今ほど発達していません
でしたし、必要なゲノムやたんぱく質の
機能解析も十分に進んでいませんでした。
私も学生時代に細胞内の現象をシ
ミュレーションするプログラム[E-CELL]
の開発に関わりましたが、期待されたほ
どの成果は上げられませんでした。

岡田:その後ヒトゲノム計画が進み、
2003年に人のDNAの塩基配列が全
て解読されました。たんぱく質などの機
能解析も進み、生命現象に関わるパー
ツの情報がそろってきました。しかもそれ
らは、公的なデータベースとして整備
されていきました。

高橋:その点は、材料系の研究者から
もうやましいと言われるですね。生命科学
では、すでに機械学習で利用できる形
に情報が整理されているので、すぐに
動き出せます。しかし、他の分野ではこ

こまで整理されたデータベースがそも
そもありませんから、膨大なデータを
統一した様式で入力し直したデータ
ベースを作るところから始めなければ
いけません。生命科学はDX化に適して
いる分野だと言えます。

岡田:AIの研究も随分進んできていま
すから、今こそバイオDXの研究に取り
組むべきタイミングですね。

高橋:ヒトであれば数万、単純な大腸菌
や酵母でも数千の遺伝子を持っていま
す。先ほど例に出したE-CELLでは、私を
含めて10人の学生で手分けして500件
ほどの論文を読み、127の遺伝子を組
み込んだプログラムを発表しました。そ
の後、スタンフォード大学から500遺伝
子規模のモデルが発表されましたが、
現実に合わせて数千の遺伝子を組み込
んだモデルを作ろうとすると、1万件ぐ
らいの論文を読まなければなりません。
人力ではほぼ不可能です。それが今や、
機械学習を活用すれば、AIで細胞中の
生命現象をコンピューターで再現でき

るようになりました。

岡田:ただ、AIの進歩だけでは十分では
なく、機械学習に用いるデータを収集
する技術の開発も欠かせません。ヒトゲ
ノム計画の頃には世界中の研究機関が
協力して、膨大な予算をつぎ込んで解
読していましたが、次世代シーケンサー
が導入された現在では、わずか100ドル
で1人分のゲノムを一晚で解読できる
ようになりましたからね。遺伝子解読に
関しては大量のデータを容易に得られ
るようになり、生命科学分野は研究のや
り方が大きく変わったと感じます。

サイクル全体を効率化
新たな科学的発見を期待

一具体的にはどのような研究に取り組
まれようとしているのでしょうか。

岡田:この領域で期待するDXの効果に
は、2つのポイントがあると考えていま
す。1つは研究の効率化です。生命科学
に限らず、これまでの研究活動では、仮

説を立ててその仮説を立証するための
実験を行い、実験で得られたデータを
解析して新たな科学的知見を得る、と
いうサイクルでした。

これまではどんなに効率化しても実
験には時間と労力がかかり、研究を進
める上でボトルネックとなっていまし
た。そこにデジタル技術を積極的に取
り入れることができれば、実験の効率を
大幅に高めることができます。結果とし
て、研究テーマを探求するといった、本
来研究者がやるべき創造的な活動に時
間が充てられるようになるでしょう。

一シミュレーションで十分な検証がで
きれば、実際に同じ実験をする場合で
も随分効率が良くなりますね。

岡田:2つ目は、DXによる科学的な発見
です。デジタル技術を導入すると、得ら
れるデータが膨大になり過ぎて、人間
が理解したり処理したりできる量を超
えてしまいます。そこでデータ解析にも
AIを取り入れることで、先に述べた実験

などの部分的な効率化だけでなく、研
究サイクル全体の効率を高めることが
できると考えています(次ページ図2)。
研究対象の選定と技術開発をうまく進
められれば、CRESTの5年間で研究を
効率化するデジタル技術だけでなく、
科学的な発見も得られるのではないかと
期待しています。

高橋:人工知能の研究開発を行っている
ディープマインドのデミス・ハサビス
社長もこう指摘しています。「物理学で
数学が強力な武器になったように、生
命科学ではAIが強力な武器になる」。こ
れは、システムバイオロジーが当初期
待されたほどの成果を得られなかった
理由を見事に言い当てています。当時
はコンピューター技術も十分に発達し
ておらず、AI研究も現在のように活発
に行われていませんでした。

一方、生命現象は複雑すぎて人間に
はそのまま理解することが難しく、シ
ミュレーションしようにもモデル化でき
なかったのです。それが現在は、AIが進

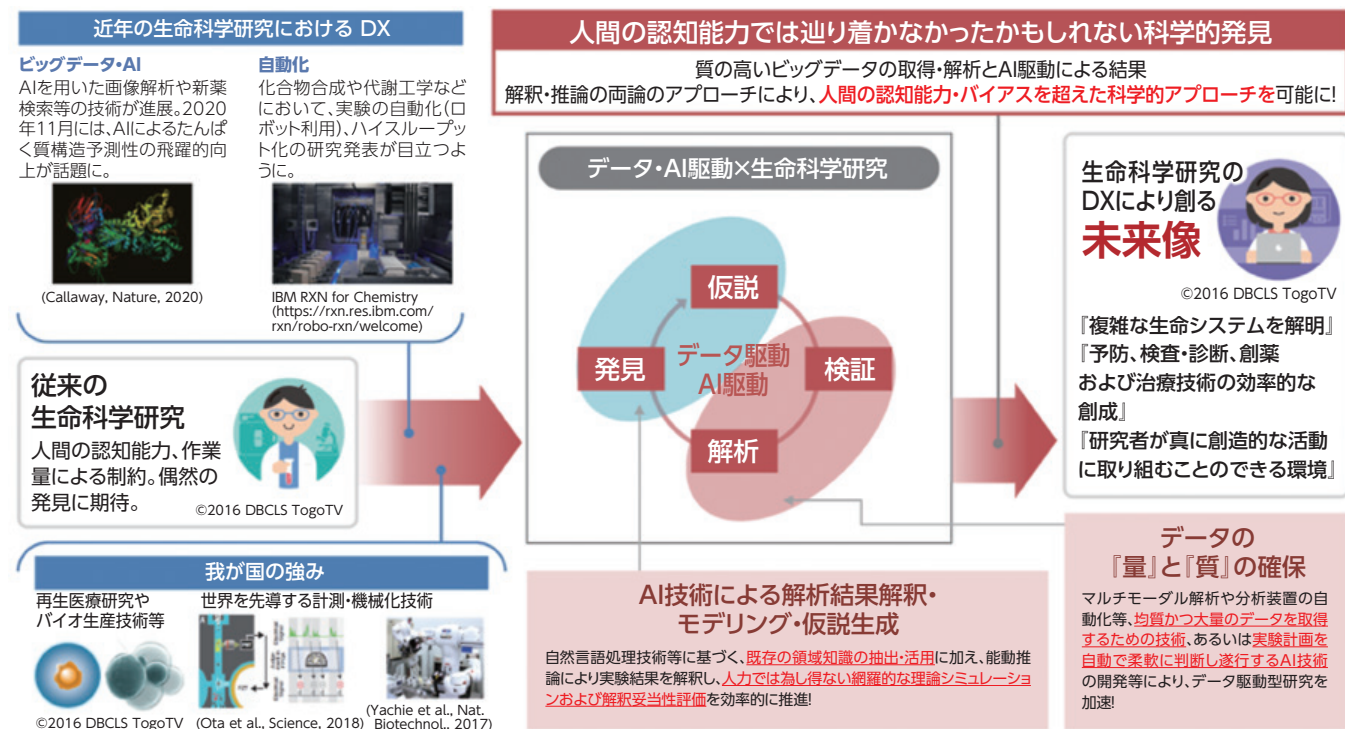


図1 バイオDX研究の全体像(出典:文部科学省戦略目標「『バイオDX』による科学的発見の追究」)

歩して複雑な生命現象を複雑なまま解析し、私たちが理解できる形で提示できるようになりました。生命科学のDX化によって研究サイクルの効率化が図れば、新たな知見も得られるはずです。

異分野の研究者が協力し運営 若手の研究も大きく育てたい

—こうした背景も踏まえすと、この領域が生命科学ではなく、情報科学の領域であることがよくわかりました。では、運営体制や特徴についてご紹介ください。

岡田:この分野の重要性を訴え、議論にも参加してきたこともあり、研究総括に推していただきました。ただ、私自身は顕微鏡の改良を通じて、細胞内の物質輸送の研究を続けてきた生命科学の研究者です。だから私だけが研究総括を務めていては、生命科学の領域だと捉えられかねません。

そこで、細胞のシミュレーションに取り組んできた高橋さんに研究総括補佐としてこの領域に携わってもらい、情報科学の側面を対外的にもわかりやすく伝えられるような体制を組みました。このような分野の異なる2人が運営するという体制は、他の領域にはない特徴ですね。

高橋:若手研究者向けの助成制度として、JSTには「さきがけ」が用意されていますが、この領域では独自に「ミニCREST」という制度を新たに設けました。生命科学をDX化すること自体が新しい試みですし、何が正解なのか誰もわかっていません。萌芽的なアイデアを、最初はさきがけのような小さな体制から取り組み、進捗を見ながら研究体制を充実させ、最終的にはCRESTの規模まで拡大させたいと考えています。

岡田:さきがけの支援期間は3年間です。[バイオDX]領域は情報科学と生命科学の異分野融合の研究ですから、研

究者間で十分に意思疎通ができるようになったと思ったら支援期間が終わってしまった、ということになりかねません。とはいえ、CREST規模の研究グループをいきなり若い人が率いることはハードルが高いので、関係者と議論して新たな制度を設けました。

研究プロセス全体を俯瞰 抜本的な変革もたらず提案を

一初年度の採択課題が発表されましたが、審査されていかがでしたか。

岡田:今回、領域が目指す研究になった提案を採択することができたと思っていますが、一方で応募された提案の

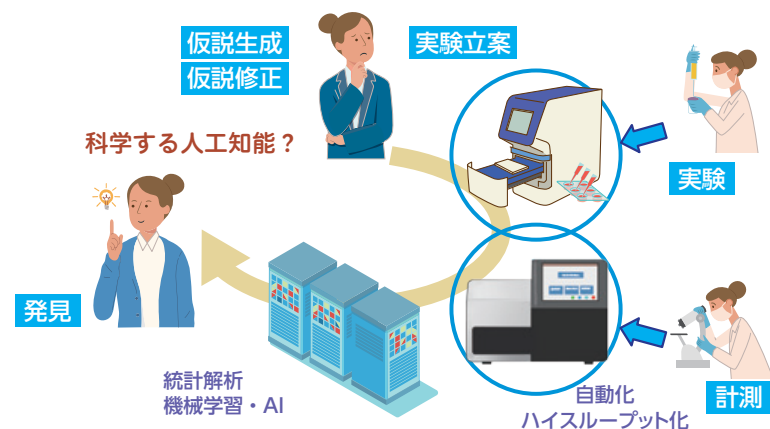


図2 これまでは、仮説立案→実験→計測→解析→発見のサイクルの全てを人間が担っていたが、デジタル技術を用いて「実験・計測」と「解析」を自動化することで研究サイクルの効率化を目指す。

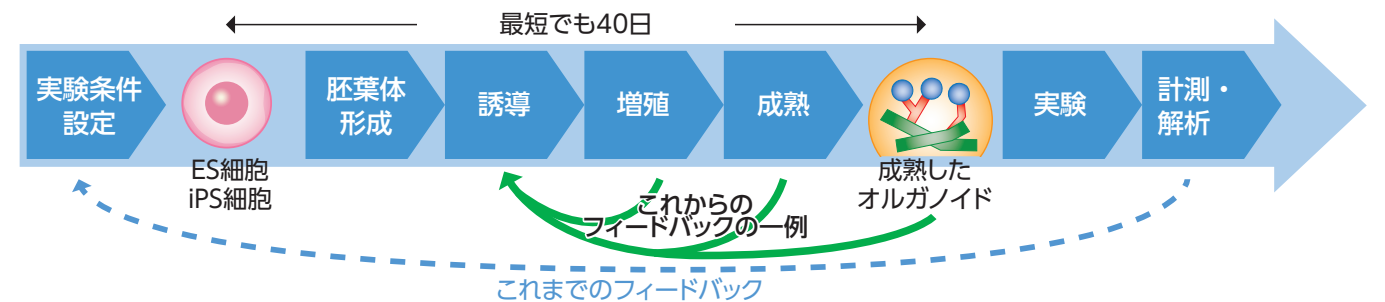


図3 単純な自動化では高速化できない実験も多い生命科学分野で、実験中に次の効率的な培養につながるフィードバックができれば、その分全体のサイクルを短縮することができる。

中には「これはバイオDXではない」、「バイオDXの要素が不足している」と感じるものが多数あったことも事実です。実験自体はこれまでと変わらない方法で実施し、実験で得られたデータの解析にAIを使うという内容が散見されました。

それが一番AIを導入しやすく、現実に研究効率を高められるのかもしれませんが、それでは生命科学の研究を抜本的に変革していこうという、私たちが目指すビジョンには合致しないのです。データを取得した後の下流にデジタル技術を取り入れるだけでなく、もっと上流、例えば実験の最中にAIが介入したり、仮説を立てたりするところにもデジタル技術を活用するような提案を期待しています。

高橋:研究過程で、サイエンスとしての発見があることも必須だと考えています。情報科学の領域ですから、デジタル技術を導入することで研究のプロセス全体を俯瞰して効率を高めるなどのメリットが求められますが、同時に生命科学における何らかの発見が期待できるテーマを設定していただく必要があります。

岡田:生命科学のDX化に貢献する要素技術の開発も、本領域の対象になります。データの解析などにデジタル技術を取り入れ、研究の効率を高められたとしても、やはり生命科学の研究は時間がかかるものです。

—この領域で求めている提案として、具体的なイメージがあれば教えてください。

岡田:例えば、ヒトの臓器がどのように形成されるかを調べようとした場合、iPS細胞のような未分化の細胞を分化誘導して小型臓器であるオルガノイドまで培養するのに、1カ月以上かかりま

す(図3)。1つの実験の完了後に、そこで得られたデータを次の実験にフィードバックしようとすると、1年でできる実験の回数は限られてしまいます。

しかし、実験の最終的な結果を待たなくても、途中で細胞の状態を解析して次の実験に活かせる知見を得られるなら、そのサイクルを短縮させることができますね。データの解析にデジタル技術を導入すれば、どんな研究でも効率を高められるというわけではありませんが、実験サイクルを俯瞰してボトルネックになっているところを短縮する要素技術を開発することは、実にバイオDXにかなった研究だと考えています。

次世代活躍に備え環境整備も 分野を超えたDX化のモデル

—バイオDX研究の進展からどのような波及効果を期待されていますか。

高橋:今、世界全体が大きな変革期にあり、社会のあらゆる場面にデジタル技術が浸透して、人間の考え方や社会のあり方も大きく変わってきています。産業構造も変わり、これまでになかった新しい産業が出現するでしょう。当然、研究活動も変わっていかなければなりません。それは自然科学に限らず、社会科学や人文科学などあらゆる分野に及びます。バイオDXでの取り組みが、この後にDX化を進めて行くさまざまな学会や業界にとっても、良い先行事例に

なるだろうと考えています。

岡田:研究によって得られるデジタル技術や新しい知見といった成果だけでなく、研究のあり方そのものを変えていくことがこの領域の一番の成果になると期待しています。しかし一方で、バイオDXが既存の生命科学を否定していると感じ取る向きもあるようです。実際、「僕のような古い生物学者には関係ないですよ」と複数の方から言われましたが、決してそんなことはない強く主張したいです。バイオDXが目指しているのは、生物学者が本来取り組みたい問いに集中するための環境を整備することなのです。実験の手間を省くことで真理の探究に集中する。それがバイオDXの狙いです。

高橋:研究環境を全てDXに適したものに変わっていくということは、一朝一夕ではできません。今、義務教育でもプログラミングの授業が行われるようになり、ゲーム制作のコンテストを開催するとかかなり盛り上がるそうです。このように、小学生のうちからプログラミングとは何かを身につけた人たちが、10年、15年後に社会に出るようになり、その中には研究者になる者もいるでしょう。彼らが身につけたデジタル技術を生かして、より効率的で質の高い研究ができるような環境を今のうちから整備していくことが重要です。バイオDXがその先駆者になっていければいいですね。

2021年12月21日収録

公募情報

CREST[バイオDX]領域では、令和4(2022)年春に研究課題の公募を予定しています。公募情報につきましては、詳細が確定次第、下記のホームページに掲載いたします。多くの方のご応募をお待ちしています。

公募情報URL : <https://www.jst.go.jp/kisoken/boshuu/teian.html>

領域ホームページURL :

https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/research_area/ongoing/bunya2021-3.html



遺伝子を安全に効率よく導入 難病の根本的な治療に貢献

難病の根本的な治療法として、再生医療や遺伝子治療に大きな期待が寄せられている。しかし、安全性や効果の持続性などの課題も多く、いまだ本格的な実用化には至っていない。ときわバイオ（茨城県つくば市）は、従来とは全く異なる手法でRNAに治療用遺伝子を組み込み、細胞質内で遺伝子を長期間安定に発現する技術を開発し、その実用化に取り組んでいる。安全かつ効率良く遺伝子を導入することで、実用的な再生医療や遺伝子治療を実現し、難病に苦しむ世界の人々を救うことを目指している。

日本で同定されたウイルス 画期的な遺伝子の運び屋に

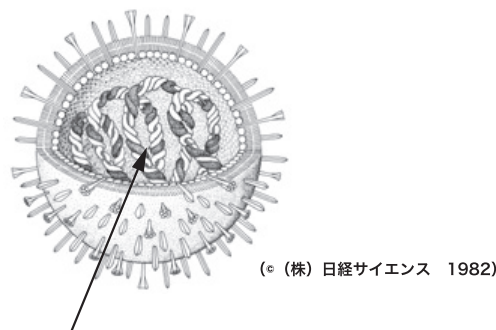
私たちの体内では、遺伝子情報を元にさまざまな機能を担うたんぱく質が作られている。そのため、遺伝子異常が重篤な疾患の原因になる場合がある。こうした遺伝子異常と疾患の関係性は、1980年代に開発されたDNA解析技術の進展によって、近年急速に解明が進んでいる。また、ヒト細胞に外部から遺伝子を導入して発現させる遺伝子デリバリー技術も、同じく80年代に開発され、90年代に入ると医療への応用として遺伝子治療の臨床試験が始まった。

遺伝子治療は、治療効果のある遺伝子を患者に投与し、欠損している遺伝子の機能を補充したり、細胞に新たな機能を付加したりすることで、疾患を根本的に治療する手法だ。アデノウイルスやレトロウイルスなどの「ベクター」と呼ばれる「遺伝子の運び屋」を使い、投与した遺伝子を細胞内に導入する。つまり、ウイルスの病原性に関係する遺伝子を治療用遺伝子に置き換え、ウイルスが細胞に感染する仕組みを利用するのだ。

しかし、既存のウイルスベクターでは、遺伝子発現効果の持続性が低く、導入したい遺伝子が大きすぎると利用できない点や、導入した遺伝子が細胞のゲノムDNAに入り込んでがん化を引き起こ

すなどの安全性に課題があった。「ゲノムDNAに遺伝子を挿入せずに、安定的な遺伝子発現を可能にするシステムをずっと考えてきました。その1つが、センダイウイルスの基礎研究からヒントを得て開発に成功した『ステルス型RNAベクター（SRV）』です」と話すのは、ときわバイオの中西真人取締役だ（図）。

このセンダイウイルスは、50年代に日本人が世界に先駆けて同定した歴史あるウイルスで、人への病原性はなく、さまざまな動物細胞同士を融合できる特異な性質を持つ。SRVは、感染した動物細胞を死滅させることなく共存し、持続感染を引き起こすセンダイウイルスの



- ・インターフェロン誘導を回避するために、ヒト細胞に最適化した人工RNAを採用している
- ・最大10個の搭載遺伝子を、染色体に挿入せずに長期間、細胞質で持続的に発現できる
- ・使用目的に応じて、最適な遺伝子発現レベルを持つベクターを選択することができる
- ・発がん性が無く、不要になったら完全に消去することも可能なので、極めて安全性が高い
- ・この分野では数少ない純国産技術で、知財もUS・EU・JPなど世界主要国で登録されている

図 ステルス型RNAベクター（SRV）の構造と機能

変異株（Cl.151株）の研究を基に開発された新しいウイルスベクターだ。SRVを使うと、DNAではなくRNAに治療用遺伝子を組み込むことで、細胞の持つ遺伝情報に影響することなく、導入した遺伝子を持続的に発現させることができる。さらに、複数の遺伝子や大きな遺伝子を搭載し、同時に発現できるまさに画期的なベクターと言えるだろう。

「多くの人を助けたい」と決意 構想から30年でメカニズム解明

博士課程在籍中からセンダイウイルスを扱ってきた中西さんは、基礎研

究に携わりながら、遺伝子レベルの治療法を構想するようになったという。当時は、遺伝子情報を解析する手法すら開発途上で、遺伝子治療など空想の世界の話だった。それでも志を曲げなかったのは、83年に出会ったある患者の言葉があったからだ。

「原因がわかったのに、なぜ治療できないのですか」と訴えたのは、家族性高コレステロール血症（FH）に苦しむ若い女性だったという。FHは血液中の低比重リポたんぱく質を取り込む細胞のレセプターが欠損する遺伝子疾患で、若年性の心筋梗塞を発症するが、根治的な治療法は今でも存在しない。「センダイウイルスを使った遺伝子治療を一日も早く実用化し、多くの人を助けたいと強く思いました」。こうして、中西さんの挑戦は始まった。

研究のブレイクスルーとなったのは、Cl.151株のゲノムRNA全塩基配列の解読に成功し、持続感染のメカニズムを解明したことだった。2007年に発表したこの成果により、遺伝子治療に適したセンダイウイルスベクターを作り出す道筋が開けた。11年に、SRVの前身である「欠損・持続発現型センダイウイルスベクター（SeVdpベクター）」の発表にこぎ着けた時には、構想から実に30年近い月日が流れていた。

START事業で運命の出会い 二人三脚で実用化を目指す

「原因が遺伝子にあるとわかり、診断できる疾患は増えました。しかし、まだ治療法がない難病もあり、治療法の開発に携わりたいという気持ちが強くなりました」と話すのは、松崎正晴代表取締役社長だ。

松崎さんは、民間の臨床検査会社で、疾患の診断法開発に携る中で、遺伝子診断の普及とは裏腹に、遅れを見せる治療法開発へ関心を持つようになった。目的の遺伝子を安全に細胞へ導入する方法や、治療に用いる細胞の品質管理、輸送方法などの研究を続けてきた。しかし、最も有力な手段であった、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療で死亡例が発生するなど、安全な技術が見つからない日々が続いていたという。

そんな中、世界からの引き合いもあり、SeVdpベクター技術の実用化を目指して大学発新産業創出プログラム（START）に応募していた中西さんと、運命の出会いを果たす。「こんな技術があるのかと驚きました」。研究所設立や運営の経験もある松崎さんは、中西さんとすぐさま協働を開始し、START採択2年目にときわバイオを起業した。

21年に研究用試薬としての販売を開始したSRVは、山中4因子と呼ばれる4種の遺伝子導入と持続的な遺伝子発現を必要とするiPS細胞の効率的な作製にも有効で、すでに世界的な評価を得ている。また遺伝子導入により、体細胞を特定の組織、器官の細胞へ再分化させる、細胞のリプログラミング技術への応用も、実現の兆しが見え始めている。まずは研究分野への普及で基盤を整え、遺伝子治療や再生医療の実現に向け、臨床試験フェーズへと歩みを進めていく予定だ。

松崎さんは、次なる課題も見据えている。「臨床開発には膨大な費用以外にも、経験を持った人材やパートナー企業が必要です。また、最初にどの疾患で臨床試験を行うかといった、計画立案も重要です」。SRVの品質向上と安定供給に向け、中西さんと松崎さんの二人三脚はこれからも続く。

HISTORY

1983年 センダイウイルスを使ったベクターを着想

1993年 さきがけ研究21「細胞と情報」で、「独立レプリコンの開発」としてRNAを使った遺伝子発現系の研究を開始

2008年 シーズ発掘試験「新規遺伝子発現系を使ったバイオ医薬品製造方法の開発」で、細胞質で多コピーの遺伝子を安定に維持できる持続発現型RNAレプリコン技術に応用し、短期間で大量のたんぱく質を生産できる技術を開発

2014年 START「ステルス型RNAベクターを使った再生医療用ヒト細胞創製技術」（2013～15年度）の支援を受け、ときわバイオを設立

2017年 SUCCESSなどから第三者割当増資を実施し、臨床グレードのiPS細胞作製用や遺伝子治療用SRVの研究開発を推進

2021年 iPS細胞の作製用のステルス型RNAベクターの提供開始

20XX年 骨髄損傷やパーキンソン病などの患者に対して、侵襲が少なく低コストな再生医療を実現

自分の研究は、何か別の分野とも関係があるんじゃないかという好奇心が大切です。



研究成果

戦略的創造研究推進事業さきがけ
研究領域「トポロジカル材料科学と革新的機能創出」
研究課題「対称性の表現に基づくトポロジカル材料の探索」

食塩は結晶の角に分数の電荷を持っている イオン結晶の工業応用に新展開を期待

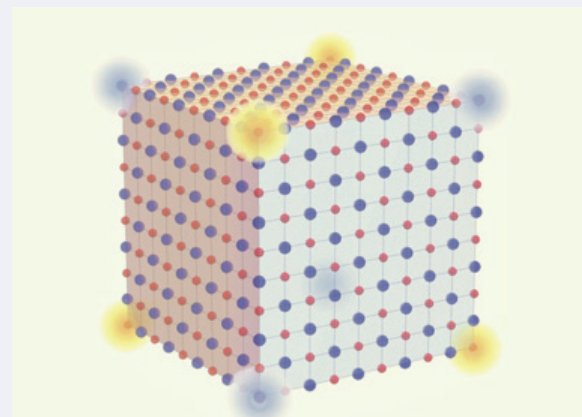
近年、「トポロジカル絶縁体」という物質内部が絶縁体でありながら、表面は伝導性などの興味深い性質を示す新物質が注目を集めています。研究が進むにつれ、実はトポロジカル絶縁体ではない普通の絶縁体の中にも、結晶の角に分数の電荷を持つ物質が存在する可能性が明らかになりました。しかし、こうした性質を持つ絶縁体の例は、人工的に作られた2次元構造物質などに限られていました。

東京大学大学院工学系研究科の渡邊悠樹准教授の研究グループでは、これまでのさきがけの研究で、絶縁体結晶の角に現れる電荷の大きさを、多極子を用いて表す一般的な公式として導き出していました。今回の研究では、この公式を用いて、塩化ナトリウム(NaCl/

食塩)の立方体の結晶が角に電気素量の8分の1の大きさに量子化した電荷を持つことを発見しました。さらに、原子間力顕微鏡を用いて試験電荷と角電荷の間に働くクーロン力を測定することで、結晶の角に現れる分数電荷を実験的に検証できることが可能であると明らかにしました。

この発見は、他のイオン結晶でも同様に表面や角に特徴的な電荷を持つ可能性を示唆しています。電荷同士はクーロン相互作用によって互いに引きつけ反発しあうため、表面や角に現れる電荷はイオン結晶の集団として物質に大きな影響

を及ぼします。こうした特性を利用することで、産業や工業などのあらゆる場面でこれまでにない新たな展開が期待されます。



塩化ナトリウム結晶とその角の電荷の概念図
赤い球が塩化ナトリウム結晶のNaイオン、青い球がClイオンを表す(実際の結晶にはより多数のイオンが含まれます)。角のオレンジ色の雲が+e/8、水色の雲が-e/8の電荷を表す。

研究成果

戦略的創造研究推進事業CREST
研究領域「人間と情報環境の共生インタラクション基盤技術の創出と展開」
研究課題「技能獲得メカニズムの原理説明および獲得支援システムへの展開」

緊張によるミスは聴覚情報エラーが原因 ピアノ演奏のパフォーマンス向上策を発見

どんなに高度な技能を持つ音楽家やアスリートでも、緊張するとパフォーマンスが低下することがあります。この背景には、認知機能や自律神経機能の異常が存在するとされていました。

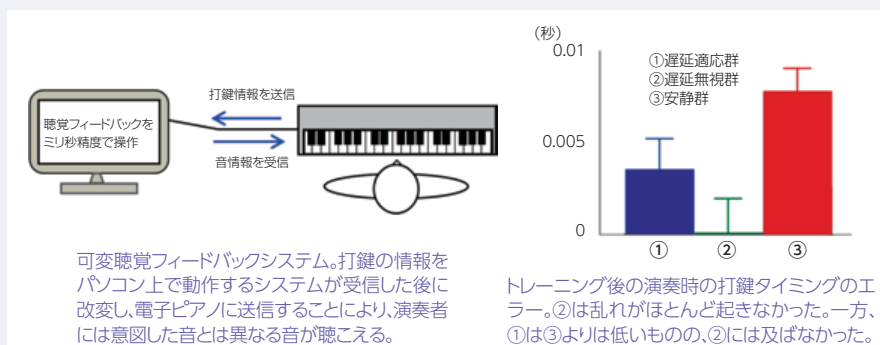
ソニーコンピュータサイエンス研究所の古屋晋一研究員らは、ピアノの発音のタイミングやピッチ、音量を任意に操作できる「可変聴覚フィードバックシステム」を用いて、緊張すると聴覚情報のエラーからミスが起こることを発見しました。具体的には、被験者の演奏中に一時的にピアノの発音タイミングを80ミリ秒遅らせたところ、緊張している場合にのみ演奏者の聴覚情報に乱れが生じて、直後に打鍵するタイミングが不正確になることを確認しました。緊張状態では聴覚と運動を統合する機能が低下し、異

常な聴覚刺激に対して過剰に手指動作が反応してしまい、ミスが起こることを示しています。

次に被験者を①遅延を取り戻すようにする遅延適応群、②遅延を気にせず弾き続ける遅延無視群、③特になにもしない安静群の3グループに分けて事前練習をした後に、上記と同じ実験を行いました。すると、②のグループでは発音タ

イミングを遅らせても演奏に乱れが起こりませんでした。

この結果は、トレーニングによって、緊張していても安定したパフォーマンスを発揮できることを示唆しています。今後は、他分野でも応用可能なトレーニング法の開発や、緊張下での身体動作に関わる脳と身体と心のメカニズムの解明が望まれます。



研究成果

ムーンショット型研究開発事業
ムーンショット目標6「2050年までに、経済・産業・安全保障を飛躍的に発展させる誤り耐性型汎用量子コンピュータを実現」
研究開発プロジェクト「誤り耐性型大規模汎用量子コンピュータの研究開発」

大規模光量子コンピュータ実現へ前進 高性能な量子光源モジュールを開発

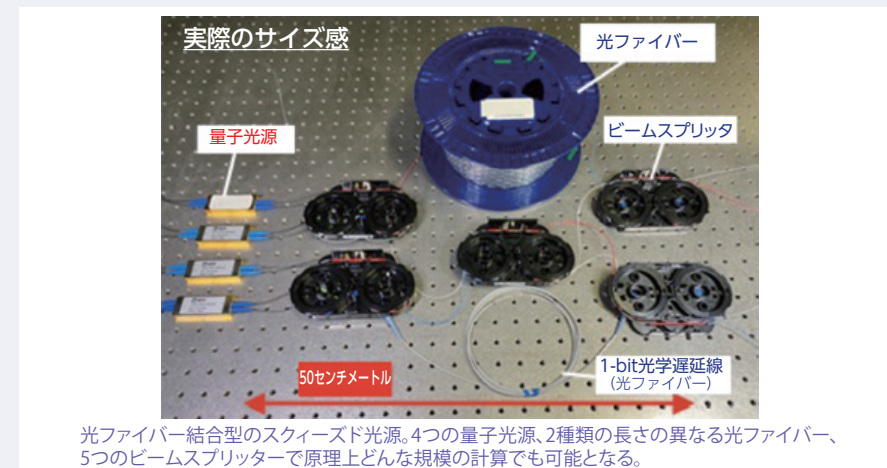
量子コンピュータは量子力学特有の現象を利用することで、超並列計算による高速処理が実現できるため、世界中で研究開発が盛んに進められています。中でも光の量子である光子を用いて計算する「光量子コンピュータ」は、他の方式で必要とされる冷凍・真空装置が不要で、小型化も実現可能です。しかし、光量子の源となる「スクィーズド光」の生成が難しく、高性能な量子光源は存在しませんでした。

こうした問題を解決するために、日本電信電話(NTT)は東京大学、理化学研究所と共同で、低損失な光ファイバー結合型の量子光源モジュールを開発しました。これと光ファイバー部品を組み合わせた系で、6テラ(テラは1兆)ヘルツ以上の広帯域にわたって光量子コン

ピュータの性能を制限する「量子ノイズ」が75パーセント以上圧搾されたスクィーズド光の生成に、世界で初めて成功しました。装置はおおむね50センチメートル以内の手頃な大きさです。

この成果により、光ファイバーと光通

信デバイスを用いた安定的でメンテナンスフリーな光量子コンピュータの実現が視野に入ってきました。今後は光源をさらに改良して量子ノイズを減らし、あらゆる場面で積極的に使用できる汎用的な実機開発を目指します。



光ファイバー結合型のスクィーズド光源。4つの量子光源、2種類の長さの異なる光ファイバー、5つのビームスプリッターで原理上どんな規模の計算でも可能となる。

研究成果

戦略的創造研究推進事業CREST
研究領域「新たな生産プロセス構築のための電子やイオン等の能動的制御による革新的反応技術の創出」
研究課題「固体高分子電解質電解技術に基づく革新的反応プロセスの構築」

高速の電気分解が可能な装置を開発 医薬品前駆体を合成、わずか19秒で

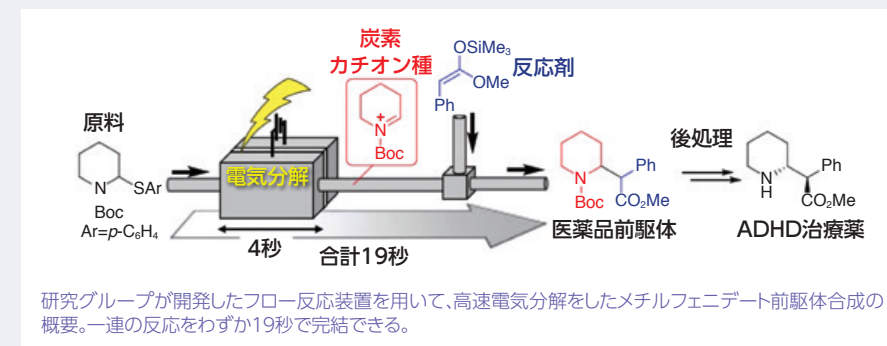
地球環境保護への関心が高まる中、有機物合成に伴って発生する有害な廃棄物を比較的少なく抑えられることから、電気分解を利用した合成反応が注目を集めています。ピーカーなどに溶液をためるバッチ型電解装置が一般的ですが、装置容量に対する電極の大きさに制限があり、反応には数時間以上を要していました。そのため、不安定ですぐに分解してしまう化学種を用いた反応には適用が困難でした。

京都大学大学院工学研究科の永木愛一郎准教授らの研究グループは、装置内部の溶液に流れをつくり、溶液が電極を通過する4秒間で電気分解が完了するフロー反応装置を開発しました。これにより、電気分解で発生した反応性の高い不安定な炭素カチオン種が速やか

に別の場所へ運ばれて、失活する前に次の反応に利用できるようになります。さらに反応剤を加えることで、注意欠如・多動性障害(ADHD)などの治療薬として使われているメチルフェニデートの前駆体を、合計わずか19秒で連続的に合成することにも成功しました。

この成果により、従来のバッチ型電解装置では困難とされていた、不安定な

化学種を用いた分子変換反応への道が開けました。また、フロー反応を続けることにより、望んだ量の化合物を望んだタイミングでつくる「オンデマンド合成」に適用可能であることも実証しました。研究チームは今後、この装置をさまざまな反応に応用し、有機電解合成のブレークスルーを目指した研究開発を進めていきます。



研究グループが開発したフロー反応装置を用いて、高速電気分解をしたメチルフェニデート前駆体合成の概要。一連の反応をわずか19秒で完結できる。

さきがける 科学人

vol.113

Profile

京都府出身。2012年同志社大学大学院工学研究科博士後期課程修了。博士(工学)。国際電気通信基礎技術研究所(ATR)知能ロボティクス研究所研究員、大阪大学大学院基礎工学研究科助教、筑波大学システム情報系助教を経て、21年より現職。18年よりさきがけ研究員。



lio Takamasa
飯尾 尊優

同志社大学 文化情報学部 准教授

人とロボットの
優しい関係が
未来の社会を変えていく

Q1.どんなことに興味がありましたか？

A1. 人工知能への関心から一転、動くロボットの可能性に魅せられて

幼少期に読んだエジソンやアインシュタインなどの伝記に影響を受け、研究者という職業に憧れました。SFや人工知能に興味があり、数学が好きだったことから情報系の大学院まで進んだのですが、インターン先のATRで思考が大きく変わっていきました。

「最新の人工知能の技術を実装しても、人間の心理や行動に何か良い影響を与えられなければ、ソーシャルロボットとしては意味ないよね」と誰かに言われたわけではありませんが、こうした考え方がATRで培われました。結果として、人工知能というより、ロボットとのインタラクションが人間にもたらす影響に興味湧き、人間と関わるロボットの研究へとシフトしていきました。



ロボットと会話を交わす実験。人とロボットが気軽に会話を楽しむ未来が実現できればと思います。

Q2.具体的な研究内容を教えてください

A2. 人とロボットの社会的な相互関係がもたらす効果と影響を考える

他人から褒められると、脳内では金銭的報酬を得た時と同じような脳活動が起きると言われています。最近では精神的な満足感だけでなく、運動技能の習得を促進させる効果があることもわかってきました。2020年11月に発表した研究では、ロボットに褒められても同様の効果が得られることを証明し、2体に増やすと効果がより強化されることも確認しました。未検証ですが、複数のロボットとのインタラクションを通じて、人はより社会性を感じるのかもしれません。私たちも1人にたくさん褒められるより、家族や同僚などに少しずつでも広く褒められた方が誇らしい気持ちになりますよね。複数のロボットに褒められる方が、社会的に認められているという感覚が強くなるのではないかと考えています。

近年、ソーシャルキャピタルと呼ばれる社会や地域コミュニティにおける人々の相互関係に、注目が集まっています。例えばロボットが毎日同じ場所にいて、道行く人に声を掛けたり、時には褒め言葉を投げ掛けたりしてくれる。1日わずか数秒程度の関わりでも、自分のことを気に掛けてくれる存在がいることで、人の気持ちは優しくなります。そんな働きかけの

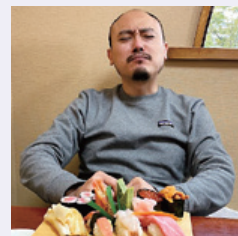
蓄積から、他者への思いやりの心が生まれたら素敵ですね。褒めるばかりではなく、時には注意してくれるような存在も必要かもしれません。世話好きなロボットが、人間同士のコミュニケーションをサポートする存在として活躍する。そんな未来を思い描いています。

Q3.10年後はどんな研究に挑戦している？

A3. この分野の第一人者として 名前が挙がる存在になりたい

研究者になるためには専門的な知識の習得はもちろんですが、周辺領域に関する知見を広げることやコミュニケーション能力も大変重要です。自らアクションを起こして得られた情報は、受け身で得たものとは違った新しい世界を見せてくれます。そうしてつないだ縁が、共同研究に発展することもあります。

この分野には有名な研究者が何人もいますが、人と社会に関わるロボット研究者として、多くの人から名前が挙がる存在になりたいですね。私が携わったロボットたちが社会で、コミュニケーションの潤滑油として活躍する日を楽しみにしています。



研究の道のりは平坦ではありません。好物のお寿司で英気を養うことも。

