

特集2

OVERVIEW

2019年末に発生した新型コロナウイルス感染症のように、今後も感染力と致死率が高い耐性菌パンデミックが起こる可能性が危惧されている。東京大学生産技術研究所物質・環境系部門の杉原加織講師は、生物と物理、工学を融合した「生物物理学(Biophysical Engineering)」の分野で、感染予防効果が高いN95マスクの再利用法や抗菌ペプチドを混合した新薬の開発などを通じて、現在そして未来の社会に貢献するテクノロジーを追求している。

生物×物理×工学の融合で目指す 社会に貢献するテクノロジー開発

杉原 加織 Sugihara Kaori

東京大学 生産技術研究所 物質・環境系部門 講師
2021年より創発研究者

脂質は「ブロックのピース」 うまく組み合わせ医薬応用も

これまで人類は科学技術の力によって、直面する危機や脅威を克服してきた。その過程で多様な学問分野も立ち上がり、発展してきたが、昨今、この学問分野の融合によって、新たな課題を解決しようとする動きが加速している。生物、物理、工学を融合した生物物理学でさまざまなチャレンジをし、生物、創薬、医療に進化をもたらそうとしている東京大学生産技術研究所の杉原加織講師もその1人だ。

杉原さんの研究室では、生物物理と物理化学を融合・発展させ、細胞膜を可視化して解析する手法を用いた

基礎研究・製薬研究を展開する。「生物物理学」という名称は、一般にはまだメジャーでないかもしれませんが。生物をターゲットとしつつ、その背景にある物理を理解しながら、何らかの役に立つものをつくり出していく研究分野だと考えており、この名称を研究室にも掲げました」と杉原さんは語る。

そんな杉原さんが専門に扱うのは「脂質」である。石けんのように水になじみやすい親水性と水をはじく疎水性の性質を併せ持ち、生体内では集まって脂質二重膜を作り、細胞の中と外を区切ったり低分子を透過させるゲートになったりする。杉原さんは脂質を「ブロックのピース」になぞらえ、種類を選んでうまく組み合

わせれば、バイオセンサーや医薬品に応用できるという。近年の成果では、脂質分子の1つ、10,12-トリコサジン酸(TRCDA)に紫外線を当てるとポリマー(重合体)を形成して、押すと色が変わり発光する特性に着目し、ハチの毒に含まれる抗菌性ペプチド「メリチン」を検出する技術を発表している(図1)。

コロナ禍のピンチをチャンスに N95マスクの静電気を蘇らせる

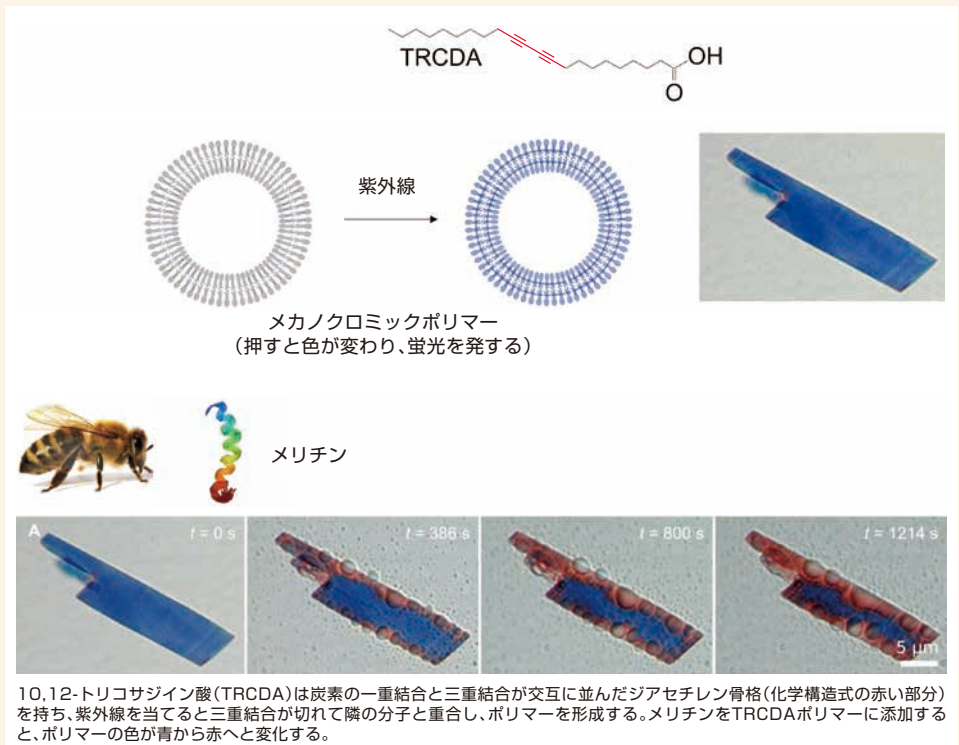
杉原さんが東京大学に着任したのは2020年4月1日。折悪く緊急事態宣言が出され、研究所もロックダウンした時期だった。学生も研究者も募集できず、欧州で手配した実験装

置も届かず、研究室立ち上げで計画していたことが全てストップし、何もできない状態が続いた。しかし、持ち前のポジティブ思考で1人でも進められる研究を考えていた矢先、ニュース番組で当時不足気味であったN95マスクを洗濯して再利用している病院があることを知り「これは危険だ」と直感したという。

N95マスクなどの不織布マスクは、ポリプロピレンに帯電した静電気のフィルターで空気中の飛沫を捉えることでウイルスを防いでいる。しかし、静電気は湿気に弱く、アルコールの噴霧や洗浄により静電気が失われると、フィルター能力が極端に落ちてしまう。当時学内プロジェクトで新型コロナウイルス感染症に関する研究支援の募集が行われていたことから、杉原さんはこの課題に取り組むことを決めた。

実は、このメカニズムに関わる電荷やポリマーなどはなじみのある領域だったことから、マスクの静電気を再び帯電させるのに、科学博物館などでも展示されている「ヴァンデグラフ起電機」が活用できることをすぐに見いだせた(図2)。こうして、ピンチの中からボトムアップで始まった研究が、不織布マスクの静電

図1 押すと発光するポリマーによるメリチンの検出



10,12-トリコサジン酸(TRCDA)は炭素の一重結合と三重結合が交互に並んだジアセチレン骨格(化学構造式の赤い部分)を持ち、紫外線を当てると三重結合が切れて隣の分子と重合し、ポリマーを形成する。メリチンをTRCDAポリマーに添加すると、ポリマーの色が青から赤へと変化する。

出典:Johann Nuck, Kaori Sugihara, *Macromolecules* 2020, 53 (15), 6469-6475.

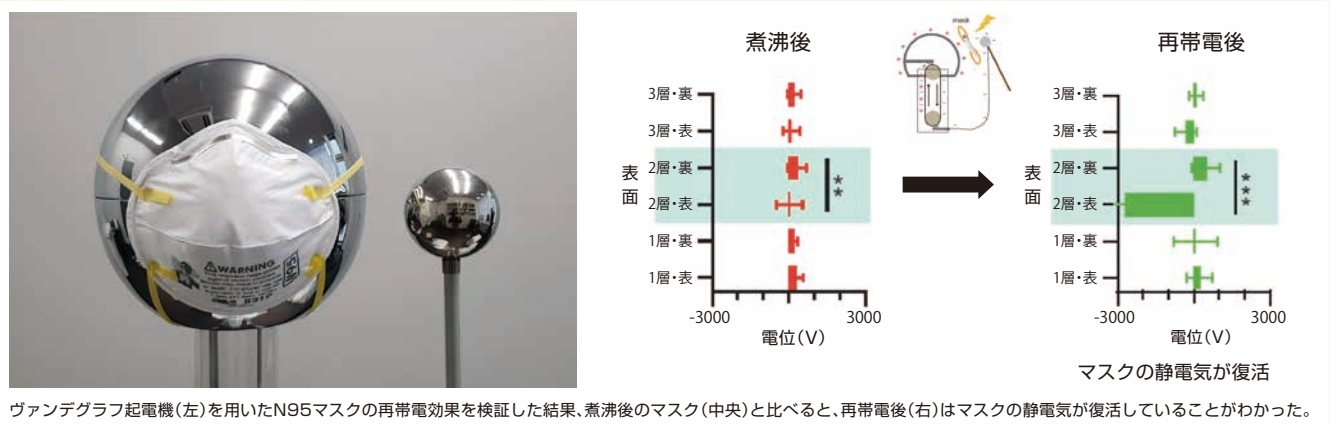
気を復活させて再利用を可能にする「マスクチャージャー」の開発につながった。その後、特許も取得し、企業との共同研究で実用化を目指している。すでにマスク不足は解消されているが、深刻なマスクゴミ問題を解決する一助となるだろう。

偶然が産んだブレークスルー 抗菌ペプチドの混合で新効果

現在、杉原さんが注力している

テーマの1つが抗生物質の効かない細菌、いわゆる薬剤耐性菌に対する新薬開発だ。抗生物質は非常に優れた医薬品だが、完治する前に服用をやめたり、抗菌薬の効かないウイルス性の炎症などでも服用したりすることによって、薬剤耐性菌が発生してしまう。ひとたびこの薬剤耐性菌が大流行すれば、これまで効いていた抗生物質が使えなくなるため、世界的な脅威として対策が急がれている。

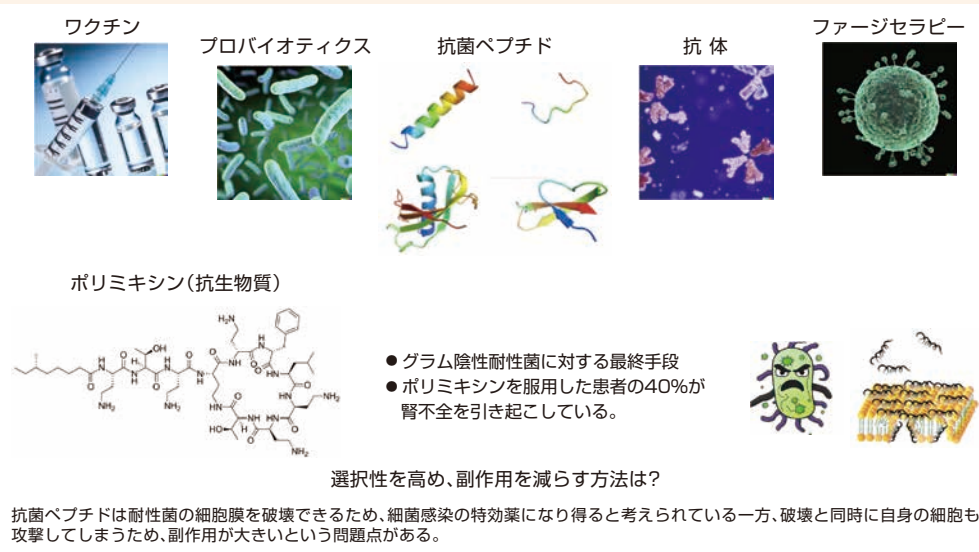
図2 ヴァンデグラフ起電機を用いたN95マスクの再帯電



ヴァンデグラフ起電機(左)を用いたN95マスクの再帯電効果を検証した結果、煮沸後のマスク(中央)と比べると、再帯電後(右)はマスクの静電気が復活していることがわかった。

出典:Kaori Sugihara, *Soft Matter* 2021, 17 (1), 10-15.

図3 抗菌ペプチドの例



こうした背景を受け、抗生物質に代わる有力候補の1つとして注目を集めているのが抗菌ペプチドだ(図3)。ところが、抗菌ペプチドは抗菌作用が強い反面、半数以上の患者が急性腎不全を起こすほどの強い副作用が問題となっていた。杉原さんは、実験を繰り返す過程で、異種類の抗菌ペプチドを混合することによって、細菌に対する毒性が上がる一方で、ヒトの細胞に対する毒性は下がるという「ダブル・コオペラティブ効果」が生じることを突き止めた(図4)。

現在は抗菌ペプチドと脂質の相互作用の原理を解明することにより、今よりも抗菌効果が高く、副作用の

少ない安全な抗菌薬開発を目指している。すでに、2つのペプチドを混ぜると抗菌作用が高まるという先行研究があった。そこで、杉原さんはそのメカニズムを解明するべく実験を開始した。その過程で、脂質を主原料とする生物の細胞膜に注目し、2種類のペプチドを混合してみたところ、予想外の結果に直面した。

細胞膜に穴を開けることで細胞は破壊されるはずが、膜が保たれていたのだ(図5)。「失敗だったのか」と数十回の実験を重ねるも、やはり同じ結果だった。「実は、その時使用していた脂質が、細菌ではなくヒトの細胞の脂質だったのです。実験が予想

外の結果となったとき、失敗かもしれない一方で、別のブレークスルーの始まりになるかもしれないという気づきを得られました」と杉原さんは当時を振り返る。

このような杉原さんの積極的な研究姿

勢が認められ、21年に創発的研究支援事業「異種の抗菌ペプチド混合により発現する新機能を用いた抗菌薬開発」に採択された。このことは自信につながり、精神的なバックアップになっているという杉原さん。最終的に目指しているのは創薬だが、その実現には基礎研究から治験まで長い年月を要する。7年間という長いスパンの支援を受けられる制度が助けになると考え、応募を決めた。「現在は基礎研究の段階です

が、その先の細胞レベル、動物実験レベルにまで研究を進めていきたいと考えています」と語る。

グローバルな感覚を育てた幼少期の環境と海外生活

子どもの頃の夢は物理学者だったという杉原さん。家族で米国滞在していた時期もあり、海外で生活することへの精神的なバリアは少なかったと振り返る。慶應義塾大学で理論物理学を学んだ後、東京大学大学院に進学し半導体物理学を志した。その後、自分の人生30年をかけるトピックとして、人間の体を理解して病気を治すようなことを研究してみたいと考え、生物や医学にも興味を持つようになった。

杉原さんのモットーは「とりあえずやってみる」こと。大学院修士課程の半ばには「研究者以外の選択肢を考えなくてよいのだろうか?」と思い立ち、海外のインターンシップを利用してブルガリアの不動産屋で3カ月間、アルバイトとして勤務したこともある。「貴重な経験でしたが、営業は向いていないとわかり、研究者の道に進むことにしました」と杉原さんは笑う。

博士課程に進むタイミングで、専

図4 ダブル・コオペラティブ効果のイメージ

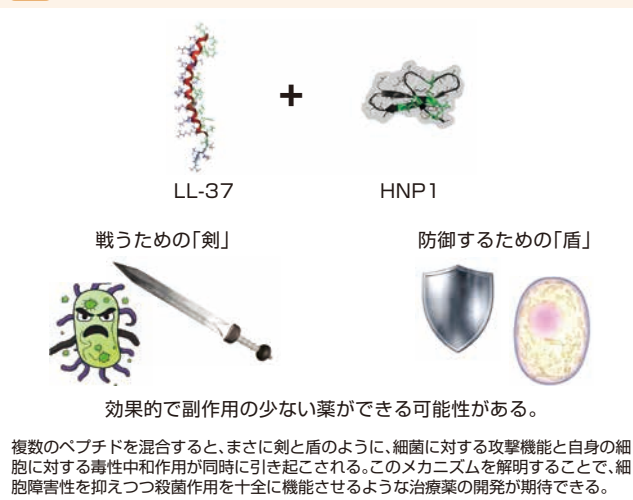
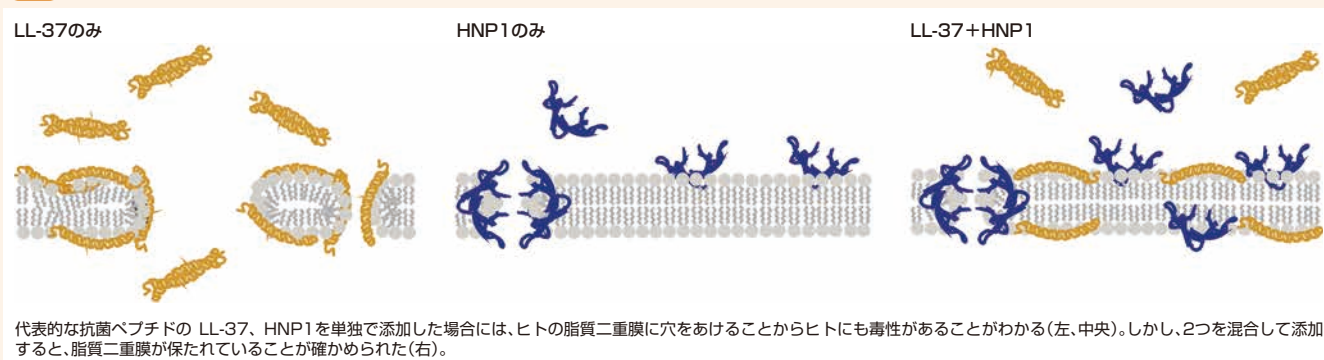


図5 ダブル・コオペラティブ効果の模式図



出典: Ewa Drab, Kaori Sugihara, *Biophysical Journal* 2020, 119 (12), 2440-2450.

門分野を物理から生物へ大きく変更するのに合わせ、欧州への旅立ちも決意する。「バイオセンサー」でウェブ検索し、最初にヒットしたスイス連邦工科大学の研究室にメールを書いたところ、面接に来るように言われて採用が決まった。「後で教授に聞いたところ、『プロフィールのブルガリアという1行が効いた』そうです。不思議な日本人だと思われたのかもかもしれません」。

博士号取得後はドイツでのポストドク研究を経て、スイスのジュネーブ大学で、初めて自分の研究室を持った。結婚、2児の出産も経験し、フランス語圏での研究生活に苦心する中「今、日本人の自分が日本で働くとうな

るだろう」と興味湧いたという。実際に帰国すると、研究以外でポジティブな驚きがあった。「欧州は女性進出が日本より進んでいる一方、根本的な考え方が変わっていない人もたくさんいました。さまざまな分野で活躍の機会と可能性がある日本のほうが、女性の未来は明るいと感じています」。

22年秋にはこれまでの研究活動が評価され、「第4回 輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)」科学技術振興機構理事長賞も受賞した。女性研究者の間では知られている賞で、憧れも後押しとなり応募したという杉原さん。「これまでのキャリアの中で、質の高い研究を心がけると同時に、次の世代、特に若い女性研究者に私

の経験を伝えることで、少しでも参考にしてもらえるよう努めてきました。その活動を評価していただいたことは今後の大きな励みとなって、また前に進むことができます」と喜びを口にする。

現在、杉原さんの研究室には、国籍を問わず、物理や生物などあらゆる分野からの応募がある。「物理が好きな気持ちは今も変わりません。これからは自分のバックグラウンドを生かしつつ、フレキシブルにいろいろな面白いものを調べていきたいと考えています」。多岐にわたる知見を武器に意欲的な研究へ取り組む杉原さんの活躍に、今後も目が離せない。

(TEXT:吉本直子,PHOTO:石原秀樹)

◆ 輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)

JSTでは、2023年度で第5回を迎える輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)の募集を4月3日より開始しました。

本賞は、女性研究者の活躍推進の一環として、持続的な社会と未来に貢献する優れた研究などを行っている女性研究者を「輝く女性研究者賞」として、女性研究者の活躍を推進している機関を「輝く女性研究者活躍推進賞」として表彰する制度です。発表および表彰式は、2023年11月を予定しています。応募要項など詳細は、ウェブページをご覧ください。<https://www.jst.go.jp/diversity/about/award>



募集期間:2023年4月3日(月)~6月30日(金)日本時間正午まで

表彰対象:

■ 輝く女性研究者賞(女性研究者)

- ・原則40歳未満、ライフイベント等による研究活動休止期間を勘案
- ・科学技術に関連していれば研究分野は不問
- ・受賞者(1名)には、JSTから賞状、賞牌を、副賞として芦田基金から賞金100万円を授与

■ 輝く女性研究者活躍推進賞(機関)

- ・女性研究者の活躍推進に貢献する、他機関のモデルとなるような取り組みを行っている機関(大学に限らず企業、研究機関、教育機関等。学協会、団体、NPOからの積極的なご応募もお待ちしております。)
- ・受賞機関(1機関)には、JSTから賞状、賞牌を授与

◆ 第4回表彰式&トークセッション <https://www.jst.go.jp/diversity/activity/report/report36.html>



受賞者を囲んでの記念写真

■ 第4回(2022年度)受賞者



輝く女性研究者賞
(ジュン アシダ賞)

戸田 安香
明治大学 農学部 特任講師



輝く女性研究者活躍推進賞
(ジュン アシダ賞)

東北大学
総長 大野 英男



輝く女性研究者賞
(科学技術振興機構理事長賞)

杉原 加織
東京大学 生産技術研究所 講師

輝く女性研究者賞(ジュン アシダ賞)に相当すると評価できる応募者について科学技術振興機構理事長賞を設置し、表彰しています。