

生命化学研究レター

(2015 年 2 月)

2. 巻頭言

インパクトファクター、h-index、h5-index、i10-index、SJR….

名古屋大学 馬場 嘉信

4. 主催研究会報告

第 17 回生命化学研究会 in 高知

9. 研究紹介

9. 1 分子シーケンサー ～DNA・RNA・ペプチドの解読～

大阪大学産業科学研究所 谷口 正輝

15. ガスバイオロジー応用へむけた多孔性材料の開発 ～物質科学と細胞生物学の間で～

京都大学物質—細胞統合システム拠点 古川 修平

22. 論文紹介「気になった論文」

九州大学大学院理学研究院化学部門 鳥飼 浩平

大阪大学産業科学研究所 樋口 雄介

北陸先端科学技術大学院大学マテリアルサイエンス研究科 坂本 隆

31. 海外のラボ便り

From the University of Pittsburgh

Department of Chemistry, University of Pittsburgh 小出 和則

35. シンポジウム等会告

日本化学会第 95 春季年会特別企画・日本薬学会第 135 年会 (神戸)
一般シンポジウム・環太平洋国際化学会議 Pacifichem2015

39. お知らせ

異動

編集後記

巻頭言

インパクトファクター、h-index、h5-index、i10-index、SJR....

名古屋大学 馬場嘉信

シンガポールで、3rd Asian Chemical Biology Conferenceに出席した。日本、中国、韓国、台湾、香港、シンガポールから生命化学のトップ研究者が集まり、*Nature* (47.351 以下括弧内はインパクトファクター)、*Nat. Biotech.* (39.08)、*Nat. Mat.* (36.425)、*Nat. Nano.* (33.265)、*Nat. Chem.* (23.297)、*Nat. Chem. Biol.* (13.217)、*Nano Lett.* (12.94)、*ACS Nano* (12.033)、*JACS* (11.444)、*Angew. Chem.* (11.336) などなど、トップジャーナルに掲載された最新の成果が発表され、非常にエキサイティングで、生命化学研究の未来を指し示す素晴らしい会議であった。

これらのすごい研究の数々を聞きながら、『オリジナルの研究を評価するにはどうしたらよいか』という、日頃から考えている悩みが頭をもたげてきた。生命化学の研究領域は、生命化学研究会からフロンティア生命化学研究会へと、会員の日頃の努力により、極めて重要な学問領域として認識されるようになってきた。お陰で、国内外の多くの大学で生命化学関連のポストが増加している上に、内閣府、文科省、経産省などの大型研究費でも生命化学研究領域の課題が増えている。

私自身、国内外の大学の人事選考・テニユア評価や大型プロジェクトの審査員として、生命化学領域の研究、研究者、研究費申請を評価することが多くなった。その際、どうしても、インパクトファクター、h5-indexやSJRの高いJournalに多数の論文を出している研究やh-indexやi10-indexの高い研究者に、良い点数をつけてしまっている。確かに、Web of Scienceで調べられるJournal全8,336誌を調べると、インパクトファクターが30を越えるJournalはわずか19誌(全体の0.23%)、20を越えるJournalは48誌(0.58%)、10を越えるJournalも170誌しかなく全体の2%である。これらのJournalに出た研究は、間違い無くオリジナリティーの高い良い研究であろう、しかし、そうでないJournalに出た論文は、どう評価したら良いのか。

私が尊敬するRichard Zare教授(スタンフォード大学前化学科長、クリントン大統領の科学顧問)が、*Angew. Chem. Int. Ed.* (2012, 51, 7338-7339)に、インパクトファクターやh-indexのようなscientometrics的なデータのみで研究者を評価するという考え方を批判している。また、アメリカの科学者が発表していた化学者のh-indexランキングが、同様な理由で取りやめられている。

最近のノーベル賞受賞者の論文で、最も引用数の多い論文を調べてみると、野依先生は*Angew. Chem.* (11.336) の論文であったが、赤崎先生・天野先生は *Jpn. J. Appl. Chem.* (1.057) 、中村先生は*Appl. Phys. Lett.* (3.515)、田中先生は*Rapid Comm. Mass Spec.* (2.642)、下村先生は*J. Cell. Physiol.* (3.874)、益川先生・小林先生は*Prog. Theor. Phys.* (2.294)、鈴木先生は*Tetrahedron Lett.* (2.391)、根岸先生は*J. Org. Chem.* (4.638) と、全てインパクトファクター10以下のJournalであった。

前述のZare教授は、研究者の評価として重要なのは、『the contents of 10 to 15 letters of recommenda-

tion that we collect from experts outside the department, both nationally and internationally』と指摘している。また、『We ask these experts whether the candidate's research has changed the community's view of chemistry in a positive way.』と続けている。この状況は、米国のみならず欧州から韓国へと波及しつつある。

研究者や研究の真のオリジナリティーを評価するにはどうしたらよいのか。これは、すぐには回答の出ない問いだと思う。しかし、少しでもこの問いの解に近づくことが、オリジナリティーの高い生命化学研究を生み出し、オリジナリティーの高い研究者を生み出すことにつながり、生命化学研究の更なる大きな発展をもたらすことになる。これからも、フロンティア生命化学研究会の皆さんと議論していきたい。

2014年12月



シンガポールで

主催研究会報告

2015年1月8、9日、第17回生命化学研究会が高知市で開催されました。阪市大の長崎氏のお世話により開催された今回の研究会では、機能性高分子を基盤とした生体機能材料の開発から、低分子を用いたケミカルバイオロジーまでの幅広いトピックスについて講演が行われ、活発な議論が繰り広げられました。また、地元高知ご出身の杉山雄一先生（理研）をお招きし、薬物動態の個人間変動を予測するシステムのご研究のみならず、今後の創薬の課題ならびに研究者へのメッセージを拝聴し、大いに啓発されました。また、研究会終了後には斉藤正男先生（東北大）の特別講演会が開催され、ヘム分解酵素に関する構造生物学的研究を振り返って頂くとともに、日米でご活躍された先生ならではのエピソードなど、示唆に富んだ貴重なお話をお聞かせ頂きました。

第17回 生命化学研究会

主催：日本化学会フロンティア生命化学研究会

会期：2015年1月8日（木）～9日（金）

会場：三翠園（〒780-0862 高知市鷹匠町1-3-35・TEL: 088-822-0131）

幹事：長崎 健（大阪市立大学大学院工学研究科）

プログラム

1月8日（木）

12:55 開会の挨拶

13:00-13:45 座長：長崎 健

L1「高分子の構造・物性の自在制御を目指して：動的共有結合化学による高分子反応で生体機能に迫る」

大塚 英幸（東工大院理工）

13:45-14:30 座長：王子田彰夫

L2「ペプチドを分子設計して超分子システムを創る」

松浦 和則（鳥取大院工）

14:30-14:50 休憩

14:50-15:35 座長：大神田淳子

L3「ホスト-ゲスト相互作用を用いた刺激応答性超分子材料の創製」

高島 義徳（阪大院理）

15:35-16:20 座長：藤井 郁雄

L4「薬物動態の予測に基づく創薬支援システムの確立-In vitro から in vivo の予測 (IVIVE)、薬物間相互作用、個人間変動の予測を中心に」

杉山 雄一（理研イノベーション推進センター）

16:20-16:30 写真撮影

16:30-17:30 ポスターセッション
17:30-19:00 チェックイン、入浴、自由
19:00-21:00 夕食
21:00-21:30 幹事会
21:30- フリーディスカッション

1月9日(金)

7:30-9:00 朝食、各自フロントにてチェックアウト

9:00-9:45 座長: 井原敏博

L5「ナノポアによる生体高分子の1分子解析」

武政 誠 (早大院理工)

9:45-10:30 座長: 円谷 健

L6「膜モルフォジェネシスによるナノチューブの創製とバイオナノ応用」

佐々木 善浩 (京大院工)

10:30-10:45 休憩

10:45-11:30 座長: 永次 史

L7「神経シナプスのケミカルバイオロジー研究」

清中 茂樹 (京大院工)

11:30-11:45 総会

解散

ポスターセッション プログラム

P01 グラフェン酸化物ナノ界面における DNA の挙動を解明する

群馬大学大学院理工学府 栗原正靖

P02 光化学的 CO₂ 還元触媒活性をアミノ酸側鎖で制御する

北里大学大学院理科学研究科 石田 斉

P03 疎水空間を持つ DNA のピンポイント化学修飾は DNA 伸長を抑制する

東北大学多元物質科学研究所 永次 史

P04 活性部位指向型プローブはアデニレーションドメインを高選択的に標識する

京都大学大学院薬学研究科 石川 文洋

P05 細胞内タンパク質結晶化を利用した酵素固定化材料を構築する

東京工業大学大学院生命理工学研究科 安部 聡

P06 細胞透過性中分子は K-Ras たんぱく質間相互作用を阻害する

京都大学化学研究所 大神田 淳子

P07 海洋毒シガトキシンを抗体を使って検出する: どれくらい微量検出ができるのか?

大阪府立大学大学院理学系研究科 円谷 健

P08 分子認識情報を有機トランジスタで読み出す

山形大学大学院理工学研究科 南 豪

P09 植物由来の糖ジオールでイオン輸送を操る: 側鎖型の挙動

名古屋大学大学院生命農学研究科 青井 啓悟

- P10 核酸の動的構造をプログラムして増幅型バイオセンサをつくる
熊本大学大学院自然科学研究科 井原 敏博
- P11 二次構造特性を利用して高選択的ペプチドタグ・プローブペアを開発する
九州大学大学院薬学研究科 田畑 栄一
- P12 新規生物活性を持つ人工アゾリンペプチドの創製に向けた道のり
東京大学大学院理学系研究科 後藤 佑樹
- P13 核染色色素を基にした蛍光プローブでヒストン脱アセチル化酵素活性を検出する
大阪大学大学院工学研究科 蓑島 維文
- P14 高速な人工抗体作製法を開発する
東京大学大学院総合文化研究科 村上 裕
- P15 人工核酸はアルギニンとの複合化よりエンドソームからも効果的に脱出し、細胞内環境に
応答しタンパク質合成を制御する
東北大学多元物質科学研究所 和田 健彦
- P16 無水型フィトスフィンゴシン Jaspine B 類縁体は腫瘍増殖を抑制する
大阪市立大学大学院工学研究科 大居 新
- P17 BNCT において生体適合性高分子型薬剤は腫瘍集積性が向上する
大阪市立大学大学院工学研究科 櫻本 昌士
- P18 β -1,3-グルカンを用いたシコニンの水溶化と dectin-1 依存的細胞傷害性
大阪市立大学大学院工学研究科 要田 涼太



幹事 長崎 氏 (阪市大)



藤井会長の開会の挨拶



大塚 氏 (東工大)



松浦 氏 (鳥取大)



高島 氏 (阪大)



杉山 先生 (理研)



武政 氏 (早大)



佐々木 氏 (京大)



清中 氏 (京大)



会場風景



活発な議論が行われました。



懇親会は杉山先生のご発声で乾杯。先生は、東京造形大諏訪敦彦学長の式辞から「経験の牢屋」という言葉を引用され、「飛躍は経験では得られない。積み上げてきたものに頼らず、自由に果敢に攻める研究を目指しましょう。」と述べられました。



斉藤先生による特別講演



斉藤先生を囲んで



平成 27 年 1 月 8 日 出席者一同

研究紹介

1分子シーケンサー

～DNA・RNA・ペプチドの解読～

大阪大学産業科学研究所

谷口正輝

(taniguti@sanken.osaka-u.ac.jp)



1. はじめに

DNAの塩基配列がRNAの塩基配列に転写され、RNAの塩基配列がペプチドとタンパク質のアミノ酸配列に翻訳される一連の遺伝情報の流れは、セントラルドグマと言われる分子生物学の基本概念である。一方、ヒトゲノムを全て解読したヒトゲノム計画の終了後、DNA、RNA、ペプチド・タンパク質と、生体機能の関連の研究が進み、核酸塩基分子とアミノ酸分子の化学修飾が、生体機能のオン・オフをスイッチする役割を持つことが明らかとなってきた。特に、化学修飾と病気に関連性の新たな発見が、医科学や創薬を切り拓くドライビングフォースとなっており、セントラルドグマに化学修飾情報を加えた情報の流れの解読は、生体機能の謎解きを支えている。塩基配列も、アミノ酸配列も、化学修飾も、全て、正確に早く、しかも安く、簡単な同じ装置で解読できるのが理想的である。

ところが、DNAの塩基配列はDNAシーケンサーで解読されるものの、RNAの塩基配列とペプチドのアミノ酸配列を直接読み出す方法はなく、化学修飾された核酸塩基分子やアミノ酸分子を直接検出する方法もない。装置の進化の早いDNAシーケンサーは、現在、第3世代まで製品化されているが、塩基配列の読取精度と読取速度は発展途上にある。何よりも、現在、広く使われているDNAシーケンサーは、前処理にお金と時間がかかり、一度聞いただけでは理解が難しい原理で塩基配列が決定されている。私達をはじめ、世界で研究開発が進められている1分子シーケンサーは、簡単な原理で動作し¹、DNAとRNAの塩基配列も、ペプチドのアミノ酸配列も、化学修飾された核酸塩基分子やアミノ酸分子も全て識別できる。

2. 1分子シーケンサー

DNAとRNAは4種類の核酸塩基分子から構成され、ペプチドは20種類のアミノ酸分子から構成される生体高分子である。例えば、DNAの4種類の核酸塩基分子が、全て異なる電気抵抗を持ち、この電気抵抗を絶縁体でつないで1本の鎖を作る場合を考えてみる。この鎖を電極の間に通すと、電気抵抗の部分では、4種類の電気抵抗に対応した電気が流れて、絶縁体の部分では電気が流れない。20種類の電気抵抗をつないで1本の鎖を作ると、同じように、20種類の電気抵抗に対応した電気が流れる。1分子シーケンサーの原理は、1本の鎖の中に1列に並んだ、異なる大きさを持つ電気抵抗を、電流の

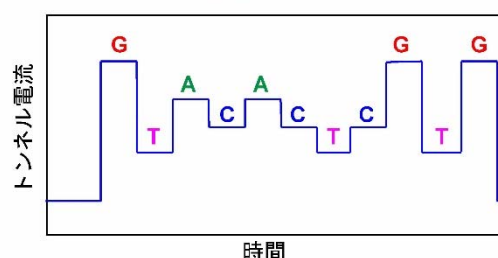
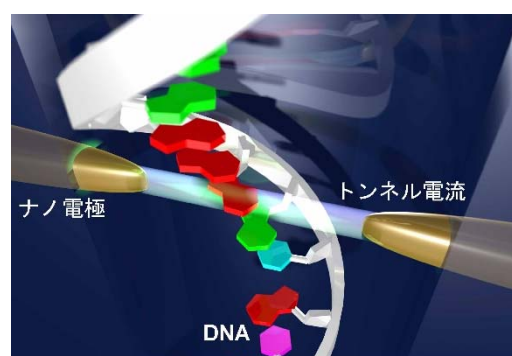


図1 1分子シーケンサーの原理.

大きさに識別する簡単な方法である。

ナノスケールで流れる電流は、トンネル電流と呼ばれ、1分子の最高占有分子軌道(HOMO)のエネルギーに敏感に反応する。DNAの4つの塩基分子が異なる電気抵抗を持つ場合、図1のように、4つの塩基分子に対応した電流が得られる。この方法は、塩基分子とアミノ酸分子の電気抵抗の違いを読み出すので、色素修飾などの前処理は不要で、原理的には、調べたいDNAやRNAが1本あれば十分である。

3. 1nm以下のナノギャップ電極を作る

1分子シークエンサーは塩基分子やアミノ酸分子の1分子の電気抵抗を読取るので、準備するものは、テスターと、DNAやRNAの直径と同程度の隙間(約1nmの隙間)を持つナノギャップ電極である。このシークエンサーは究極の原理と考えられ、多くの大学や大企業が集まって全米体制で研究開発が進められたが、1nm程度のナノギャップ電極を作ることができなかったため、夢のシークエンサーと考えられていた。私達は、おはしを3点曲げの要領で割る方法で、1nm以下のナノギャップ電極を作製した(図2)²。

両手で1本のおはしを持って、親指に力を入れて3点曲げの要領で曲げていくと、親指部分のおはしが割れる。この動作を絶縁膜で被覆された金属板の上に作製された金の細線に適応し、親指の代わりに、数マイクロメートルで上下運動できるピエゾ素子を使う。ピエゾ素子を上げると、金の細線が破断して、ピエゾ素子を下げると、破断した金電極のギャップが接合する。金は柔らかい金属であるため、電極の破断と接合を繰り返す動作は、丁度、もちつきのイメージであり、最終的には破断する先端が非常に細くなり、ミクロには1原子接合ができるまで先端をとがらせて破断することができる。このナノギャップ電極の作製法は、機械的破断接合(Mechanically Controllable Break-Junction: MCBJ)と呼ばれる方法である。電極間距離は、ナノギャップ電極間を流れるトンネル電流の値で求められ、0.1 Åの精度で制御される。MCBJを用いると、原子1個の電気抵抗を計測することができる。

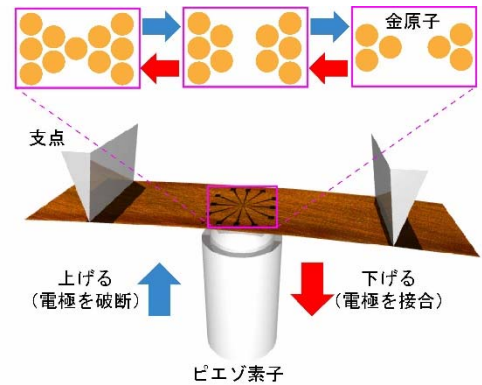


図2 1nm以下のナノギャップ電極の作製法。

4. 1塩基分子の電気抵抗

MCBJを用いて、0.8nmに固定したナノギャップ電極を作製し、電極間に1種類のモノヌクレオチドが溶解した水溶液を滴下した。0.7Vの電圧をかけて、電流の時間変化を計測すると、スパイク状のシグナルが観察された。スパイク状シグナルの最大電流値のヒストグラムを、DNAの4つのモノヌクレオチドについて作成すると、図3のように、各ヒストグラムに1つのピーク電流値が得られた。ピーク電流値は、グアニン>アデニン>シトシン>チミンの順番であった^{3,4}。この順番は、各核酸塩基分子のHOMOのエネルギーの順番と同じであり、最も酸化されやすいグアニンが、最も電気を流すことを示している。同様に、RNAの4つのモノヌクレオチドを流れるトンネル電流を計測し、ヒストグラムを作成すると、グアニン>アデニン>シトシン>ウラシルの順番にピーク電流値が得られた。4つのモノヌクレオチドで、異なるトンネル電流が得られたことは、4つの核酸塩基分子の電気抵抗が異なることを意味している。これで、DNAとRNAを、異なる電気抵抗を順番につなげた1本鎖モデルとして扱えそうであり、1分子シークエンサーの原理が成り立ちそうである。

DNAとRNAの計測結果を示す前に、1分子を流れるトンネル電流について大切なことが2つある。1つ目は、現在のDNAシーケンサーでは直接識別できないメチル化シトシン等の化学修飾塩基を、トンネル電流では識別できる可能性である。メチル化シトシンは、ガンなどの疾病マーカーや、細胞の分化を決定する極めて重要な化学修飾核酸塩基であり、医科学や創薬分野で急速に広がりつつあるエピジェネティック研究の重要なターゲット分子である。トンネル電流が、核酸塩基分子のHOMOのエネルギーに敏感に反応するという事は、わずかなHOMOのエネルギー差があれば、トンネル電流で識別できる可能性があることを示唆している⁵。例えば、シトシンとメチル化シトシンのHOMOのエネルギー差は、0.1eVである。シトシンとメチル化シトシンの1分子を流れるトンネル電流を計測してヒストグラムを作成すると、異なるピーク電流値が得られ、ピーク電流値により、化学修飾核酸塩基を識別できることが示された⁶。これは、1分子シーケンサーが、メチル化シトシンを第5の核酸塩基分子として識別できることを示している。

2つ目は、図3のように、モノヌクレオチドを流れるトンネル電流が分散して、他のモノヌクレオチドの電流値と重なっている場合でも、確率的に、どの核酸塩基分子に由来するトンネル電流かを決定することができることである⁷。これは、化学や物理の世界では、少し不思議に感じるかもしれないが、事実、私自身も最初は疑いの目を持って研究を始めた。例えば、図3の100pAの場合、100pAを与える各塩基分子の確率は、グアニン65%、アデニン20%、シトシン10%、チミン5%というようになる。このとき、100pAを与えるのはグアニンと決定される。確率的に核酸塩基分子を決定するのは危うさを感じるかもしれないが、実は、全てのDNAシーケンサーは、情報科学を使って確率的に配列を決定している。これは、4つの核酸塩基分子に4つの色素を対応させて核酸塩基分子を識別する方法を取ると、必然的に色素の吸収バンドが重なるからである。DNAシーケンサーには、計測法に依らず、情報科学の膨大な知識と、洗練されたアルゴリズムが注ぎ込まれている。これが、DNAシーケンサーの原理の理解を難しくしている大きな原因である。化学や物理を学んできた私達は、詳細に原因を突き止めて、原因と結果を一对一に対応させることを、現象を理解することだと信じている。しかし、現象の詳細な原因を突き止めなくても、あるいは原因の解明が原理的に困難である場合でも、大量のデータを収集・解析することで、欲しい情報を取り出すことができる手法もある。1分子シーケンサーでは、分子運動のような完全に制御できないものを扱うので、物理・化学的なアプローチと、データから情報を取り出す情報科学のアプローチがあり、これら異なるアプローチの融合が1分子シーケンサーの科学と技術を大きく発展させると期待される。物理・化学的な知識を情報科学に織り込む手法は、1分子で機能を発現させる生体分子解析にも有効であると予測され、大きな学術領域を切り拓けそうな予感を持っている。

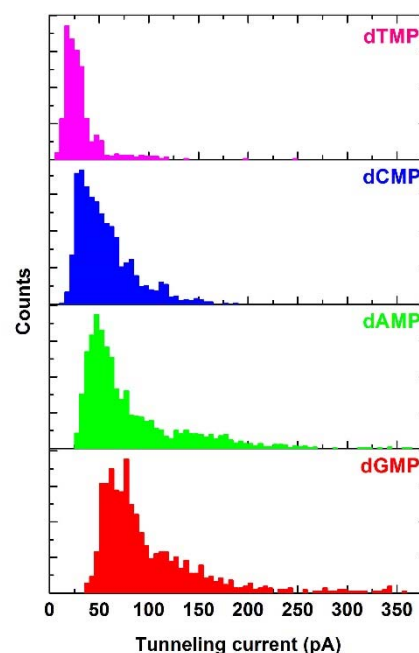


図 3 4 つのモノヌクレオチドを流れる電流のヒストグラム。

5. 1分子DNA・RNAの塩基配列決定

DNAとRNAの測定法は、モノヌクレオチドの計測と全く同じで、MCBJを用いて0.7nmのナノギャップ電極を作製し、0.7Vの電圧をかけて、電流の時間変化を計測した⁴。DNAとRNAでは、核酸塩基種が異なるだけなので、ここでは、塩基長が23~25のRNAであり、がんマーカーとして注目されているmiRNAの結果のみを示す。

1つのモノヌクレオチドで得られるスパイク状のシグナルとは異なり、図4のように複数のステップを持つシグナルが観察された。観察される電気シグナルの一群を取り出し、ヒストグラムを作成すると、計測サンプルに含まれる核酸塩基分子種の数に対応してピーク数が得られた。図4では、ベース電流を示す大きなピークの他に、3つのピークが観察される。この後は、情報科学に基づく解析アルゴリズムとモノヌクレオチドの電気抵抗のデータベースを用いて、それぞれのピークを核酸塩基分子種に割り当て、電流—時間プロファイルにおける各ステップに対して、核酸塩基分子種を決めていく。この解析過程で用いる物理・化学情報は、モノヌクレオチドの電気抵抗と、1つのモノヌクレオチドがナノギャップ電極間を通過する速度が約1ms以上であるという2つのパラメータである。

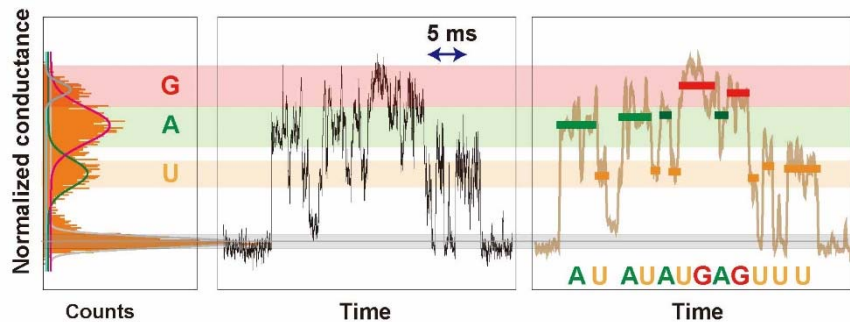


図4 UGAGGUAの電気伝導度—時間プロファイル。左図は、中央の計測データのヒストグラムで、右図は、塩基配列を帰属させている。

図4では、UGAGGUAUAの長い配列と、AUとUの短い配列が得られた。計測に用いた配列は、UGAGGUAなので、UAを余分に読み出している。この長い配列は、miRNAがAからナノギャップ電極間に進入してUまで進み、Uで反対方向に動いてAに戻り、その後は、Aから最後までナノギャップ電極間を通過する現象で説明することができる。一方、短い配列のAUとUは、AUとUまでナノギャップに進入した後、ナノギャップ電極から遠ざかっていく現象で理解することができる。ところが、このように推定する1分子miRNAの運動を観察している訳ではなく、全ての電気シグナルに対して満足する解釈を与えるのは難しい。現在の科学技術では、原理的に1分子の運動とシグナルを1対1に対応づけるのが難しいので、ここで情報科学の力を借りることになる。実際の塩基配列決定は、読みたい塩基配列UGAGGUAの断片配列(UGAGGやGGUAなど)を含む配列を30個以上集め、断片配列の共通部分を抜き出して、確率的に最終塩基配列を決めていく。例えば、実験で得られたUGAGGUAUAという配列が1個、UGAGGUAという配列が29個ある場合、UGAGGUAに決定される。

6. ペプチドのアミノ酸配列決定と翻訳後修飾の検出

ペプチドは、ハチやヘビの毒の成分として知られ、鎮痛作用や抗菌作用等の多くの生体機能を持つため、創薬のターゲットになっている。さらに、ペプチドの1部のアミノ酸分子に化学修飾がなされてはじめて生体機能が発現する翻訳後修飾が知られており、翻訳後修飾はがんや他の病気のマーカーとなる。特に、チロシンのリン酸化は有名な翻訳後修飾であり、ペプチドの持つ細胞成長制御機能を発現させるスイッチになる。このため、ペプチドについて知りたい情報は、生体機能を持つアミノ酸配列と、その機能をスイッチする化学修飾の有無の2つである。

現在のペプチドのアミノ酸配列決定法は、化学反応でアミノ酸分子を1つ1つ丁寧に切断して調べるエドマン法と、質量分析法によるもの、または、エドマン法と質量分析法を組み合わせた方法が主流である。一方、翻訳後修飾は、主に質量分析法で解析されている。ペプチドシーケンサーの技術開発は、DNAシーケンサーのように世代交代の早いものではなく、解析のコストや速さを競争している訳ではないが、わ

ずかなサンプル量でアミノ酸配列と翻訳後修飾を同時に分析できる方法は魅力的である。

DNAとRNAの塩基配列決定法の手順と同じように、まず、20種類のアミノ酸の1分子の電気抵抗を調べることから研究を始めた。塩基分子がほぼ同じ大きさであるのに対して、アミノ酸分子の大きさには大小関係があるため、MCBJで作製した0.5nmと0.7nmのナノギャップ電極を用いて、電流—時間プロファイルを計測した⁸。その結果、12種類のアミノ酸分子とリン酸化チロシン(Y)のトンネル電流のヒストグラムには、それぞれ1つのピーク電流値が得られた。直ぐ後で解析に用いるチロシン(Y)、フェニルアラニン(F)、リン酸化チロシン(pY)の電気伝導度は、 $Y > F > pY$ の順番であった。残り8種類のアミノ酸分子でも電流シグナルは得られたが、統計的に有意なピークが得られなかったため、現在、計測を続けている。

12種類のアミノ酸分子とリン酸化チロシンの全てを識別するためには、0.5nmと0.7nmの2種類のナノギャップ電極によるマルチ電流計測技術の開発が必要となる。そこで、リン酸化チロシンとチロシンが識別できる0.7nmのナノギャップ電極を用いて、IEEEIYGEFDと、チロシンがリン酸化されたIEEEIpYGEFD(I=イソロイシン、E=グルタミン酸、G=グリシン、D=アスパラギン酸)の電流—時間プロファイルを計測した。ここから先の解析法は、DNAとRNAで用いた方法と全く同じである。典型的な1分子ペプチドの電気伝導度と時間のプロファイルを図5に示す。ここでは、チロシンとフェニルアラニン以外のアミノ酸分子に関しては、Xと表記してある。図のように、チロシンとフェニルアラニンは明確に識別されている。リン酸化ペプチドに関しても同様の解析を行うと、リン酸化チロシンとフェニルアラニンが明確に識別された結果が得られた。

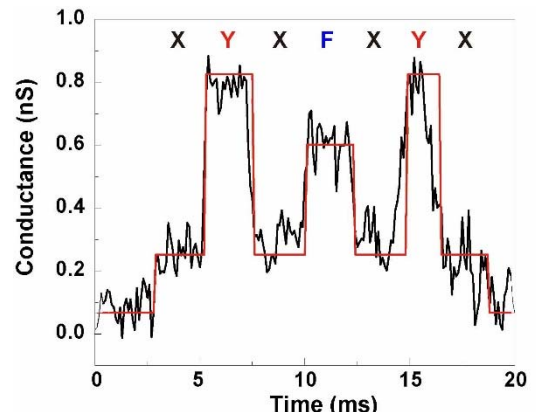


図5 チロシン(Y)とフェニルアラニン(F)を含むペプチドの電気伝導度—時間プロファイル。Xは、4種類のアミノ酸分子を含む。

フェニルアラニンとチロシン、リン酸化チロシンの3つを識別できると、面白い実験が考えられる。知りたいことが、リン酸化の有無と割合である場合、オリジナルのペプチドとリン酸化ペプチドを混合した溶液の電流—時間プロファイルを計測して、3つのアミノ酸分子に対応する電流の計測回数を積算すると、リン酸化の有無と割合が分かるはずである。オリジナルのペプチドとリン酸化ペプチドをモル濃度で1:5に混合した溶液の電流—時間プロファイルを計測して、電流のヒストグラムを作成すると、3つのアミノ酸分子に対応したピーク電流値が得られた。さらに、3つの電流計測の積算数を元に混合比を求めると、ほぼ1:5の混合比が得られた。このように、1分子シーケンサーは、ペプチドの部分アミノ酸配列決定と翻訳後修飾の検出を行うことができると同時に、翻訳後修飾の定量解析を可能にする。この1分子シーケンサーの機能は、DNAやRNAの化学修飾核酸塩基の定量解析に応用可能であり、現在、DNAのメチル化の定量解析に取り組んでいる。

7. おわりに

1分子シーケンサーは、非常に簡単な原理で、塩基配列やアミノ酸配列を決定することができる。DNAシーケンサーの開発競争から見ると、いかに高い精度で、速く、かつ安く塩基配列を読むかが求められている。もちろん、1分子シーケンサーは、高い読取精度とスループットを実現する検出デバイスの高集積化と、大量生産による低価格化を得意とする半導体技術により作られているため、社会ニーズに応える十分なポテンシャルを持つ。さらに、1分子シーケンサーは、化学修飾された核酸塩基とアミノ酸を識別し、塩基配列とアミノ酸配列と同時に、対象とする配列を持つDNA・RNA・ペプチドの定量解析を可能にする。これらの解析機能は、現在のDNAシーケンサーやペプチドシーケンサーには無い機能である。

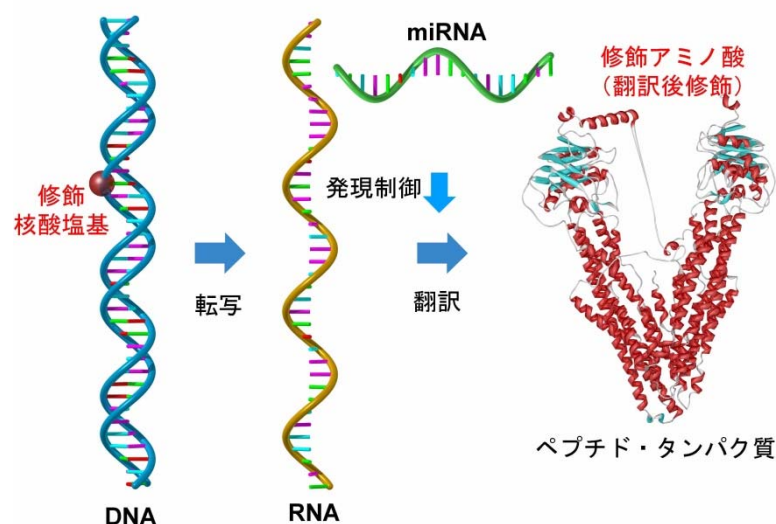


図 6 1 分子シーケンサーは、DNA と miRNA の塩基配列決定、ペプチドの部分アミノ酸配列決定、修飾核酸塩基と修飾アミノ酸の識別ができる。

現在のところ、1分子シーケンサーは、ナノギャップ電極間の距離を変える以外は全く同じシステムを用いて、DNAとmiRNAの塩基配列決定、ペプチドの部分アミノ酸配列決定、修飾核酸塩基と修飾アミノ酸の識別を行うことができる。残りは、RNAの塩基配列決定であり、RNAとmiRNAの化学修飾核酸塩基の発見である。同じデバイスと同じ計測システムで、セントラルドグマに関わる生体分子を解析できる1分子シーケンサーは、1個の細胞を解析するときに強力な力を発揮すると予測される。

謝辞

この研究は、大阪大学産業科学研究所の谷口研のメンバーと、最先端研究開発支援プログラム川合プロジェクトのメンバーとの共同研究によってなされた。特に、1分子シーケンサーのナノデバイスの開発を行ってきた技術スタッフのメンバーの技術力が、実験結果の高い精度と再現性を実現させた。プロジェクトリーダーであった川合知二先生をはじめ、現在の谷口研を支える筒井真楠准教授、横田一道助教、大城敬人特任助教には深くお礼申し上げる。

文献

1. D. Branton, *et al.*, *Nat. Biotechnol.* 26 (2008) 1146.
2. M. Tsutsui, K. Shoji, M. Taniguchi, and T. Kawai, *Nano Lett.* 8 (2008) 345.
3. M. Tsutsui, M. Taniguchi, K. Yokota, and T. Kawai, *Nat. Nanotechnol.* 5 (2010) 286.
4. T. Ohshiro, K. Matsubara, M. Tsutsui, M. Furuhashi, M. Taniguchi, and T. Kawai, *Sci. Rep.* 2, doi: 10.1038/srep00501 (2012).
5. M. Zwolak and M. DiVentra, *Rev. Mod. Phys.*, 80 (2008) 141.
6. M. Tsutsui, K. Matsubara, T. Ohshiro, M. Furuhashi, M. Taniguchi, and T. Kawai, *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 9124.
7. J. Lagerqvist, M. Zwolak, M. DiVentra, *Nano Lett.*, 6 (2006) 779.
8. T. Ohshiro, M. Tsutsui, K. Yokota, M. Furuhashi, M. Taniguchi, and T. Kawai, *Nat. Nanotechnol.* 9 (2014) 835.

研究紹介

ガスバイオロジー応用へむけた
多孔性材料の開発
～物質科学と細胞生物学の間で～



京都大学物質-細胞統合システム拠点
古川 修平
(shuhei.furukawa@icems.kyoto-u.ac.jp)

1. はじめに

細胞は分子で構成された最も高度な構造であり、細胞内・外では分子による時空間的な情報伝達により機能制御が行われている。これら情報伝達を分子レベルで理解することは、難病治療・再生医療といった、人間の生活活動を豊かにするため必要不可欠な研究課題に、根本的かつ直接的に関連付けられる。一般に、分子レベルで細胞を理解しようとする試みは分子生物学という学問により行われてきた(ここでいう分子は化学者が普通に想像する小分子ではなく、主にタンパク質のことである)。一方で、近年の学際融合型研究の促進により化学と生物学の分野間の境界は消滅しつつあり、筆者のような生物学とは全く縁もゆかりもなかった材料化学者でも、積極的に細胞を用いた研究に取り組むことが可能になっている。これにより、合成した分子性材料の機能発現の場として、細胞生物学がターゲットの一つになってきた。しかしながら、このような学際融合型研究は一人の研究者のアイデアのみで行うわけではなく、化学者・生物工学者・細胞生物学者・生物物理学者・医学者などの様々な研究バックグラウンドを持つ人達とのチーム型研究であり、日々のディスカッションを通じたアイデアの共有や交換で成り立っている。研究紹介を執筆させていただくこの機会に、筆者の専門である多孔性金属錯体と呼ばれるナノメートルオーダーの細孔を有する固体材料が、どのようにして細胞生物学応用へと展開されていったのかを紹介させていただきたい。特に、筆者が所属する京都大学物質-細胞統合システム拠点 (Institute for Integrated Cell-Material Sciences: iCeMS) におけるチーム型学際融合研究の取り組みについて述べたいと思う。

2. 多孔性金属錯体(PCP/MOF)について

一般的には、ガスバイオロジーの紹介から書くべきであると思うが、自己紹介も兼ねてまずは筆者の研究を時系列的に紹介させていただこうと思う。2007年に京都大学合成・生物化学専攻北川進研究室の特定助教として着任し、その後、科学技術振興機構ERATO北川統合細孔プロジェクトのグループリーダーとして、多孔性金属錯体(Porous Coordination PolymersまたはMetal-Organic Frameworks、以下PCP/MOFと省略する)という分子集合体材料に関する研究を行う機会を頂いた。PCP/MOFとは、金属イオンもしくは金属錯体クラスターが連結点となり、それを有機配位子が架橋することで自己集合的に組み上がる、フレームワーク状の結晶性固体である。このフレームワーク内の空隙が分子を取り込む空間として働く。合成直後は

そのフレームワーク内部空間には溶媒分子を包接しているが、このゲスト分子を高温・低圧で除去することで多孔性材料としての利用が可能になる。1997年に北川進らによって、1998年にはOmar Yaghiらによって、このゲスト分子を除いても安定にフレームワーク構造を維持し、その空間にガス分子を吸着することが可能であることが報告され、PCP/MOFの多孔性材料としての歴史が始まった^[1]。PCP/MOFが他の多孔性材料と大きく異なる点として、フレームワーク構造の設計性が挙げられる。金属イオンと有機配位子の組み合わせによって、構造のバリエーションは無数に存在し、数千をゆうに超える化合物が報告されている。さらに、有機配位子に機能性置換基を導入することで細孔内の化学環境を設計することも可能であり、ゲスト分子との相互作用点を導入する試みも積極的に行われている。このような特徴は、ガス吸蔵材、分離材、固体触媒としての機能を可能にする。

筆者が2007年に研究を始めた当時は、上記した分子レベルでの置換基の導入、細孔表面の化学環境の変化と吸着物性(特に水素や二酸化炭素)の相関に関する研究が主流であり、世界的な激しい競争が行われていた。当時の北川研ではこのような主流の研究は優秀な学生諸君が行っており、筆者はポストドク時代に行っていた表面化学とPCP/MOFを組み合わせ、結晶表面を化学的に制御することで新機能を発現させるという研究を進めることにした。その結果、優秀な学生やポストドクとともに研究する機会を得たこともあり、多重機能性PCP/MOFの開発や、結晶表面を用いた結晶成長制御法の開発など^[2]、分子よりもう少し大きいスケール(メゾスケール: 数十nm-数 μm)におけるPCP/MOF材料制御法に関する研究を展開することができた(図1)^[3]。一般的に数 μm のサイズになるPCP/MOF結晶を数十nmまで小さくすることに成功したこともあり、これならば細胞にも応用できるだろうということで、2010年秋に現所属である京都大学iCeMSに准教授の職を頂いた。iCeMSでは2007年の設立当時から人工化合物・材料を用いた細胞生物学との融合研究を行っており、筆者の研究も「PCP/MOFを用いた細胞生物学への応用」というものにシフトしていく。

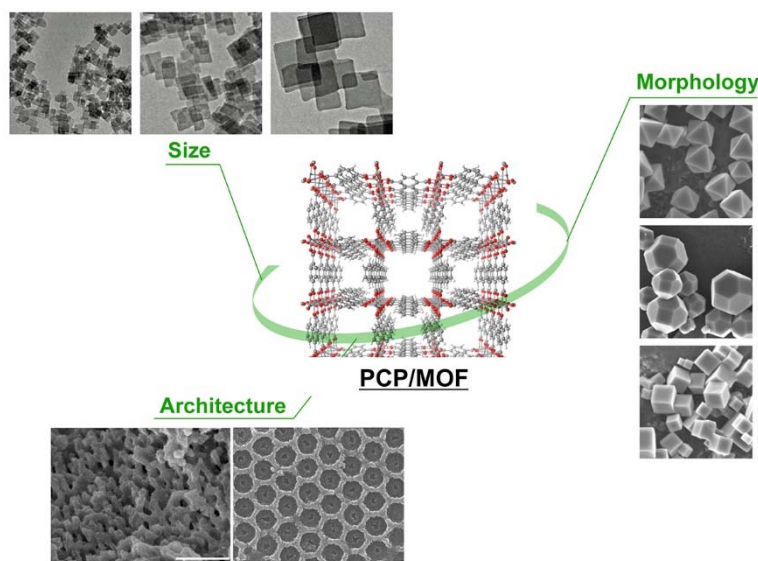


図1. メゾスケール領域での PCP/MOF 材料制御

3. チーム型学際融合研究

生物学を全くかじったこともない筆者がいきなり融合研究を進めることができるわけもなく、iCeMSへの移籍が決まった夏頃から、さてどうしたものかと困惑していた。しかし、すぐにこの不安は払拭する。iCeMSでは毎年秋に全研究者(教員、ポストドク、学生)が参加する一泊二日の合宿(リトリート)があり、研究発表やその他アクティビティーを通して交流を行う。筆者がiCeMS所属になったその日に始まったリトリートで、現在も研究を共に推進している亀井謙一郎助教に出会い、意気投合し共同研究を始めることになる。亀井助教はバイオテクノロジーがバックグラウンドで幹細胞生物学を主に研究しており、素晴らしいことに生物学と化学の両方の言語を理解できる数少ない研究者であった(これは極端な話ではなく、最初のころは細胞生物学者と話をしても、言語と思考方法の違いからなかなか意思疎通を取るのが難しかった)。リトリート後すぐに、何をやるかを考えるところから始めた。日々のディスカッションから、PCP/MOFがガス分子を取り扱うこと

が得意なこと、細胞でも生体ガス分子が重要な役割を担っていること等をお互いに理解していき、PCP/MOFを使ったガスバイオロジーをやろうという結論に落ち着くまで数ヶ月ほどしかかからなかった。

実際にiCeMSでは当時の拠点長であった中辻憲夫教授の強力なリーダーシップの下、北川進副拠点長(現拠点長)を筆頭に様々な分野の独立研究者(Principle Investigator: PI)が月に1回の融合戦略会議を行い、新規研究プロジェクトを発足させていた。筆者らの研究もその中の一つとして選定して頂き、チーム型研究に発展していった。その大きな特徴として、所属研究室の枠組みをこえて若手研究者が主体となり、自由に融合研究を推進できるチームを作れるという点にある。その結果、現在では筆者らの研究チームも神経生物学者、化学生物学者、生物物理学者などが参画する大きなチームになった。職位もPIからポスドクまで所属しており、フラットな関係で共同研究を進めている。その利点は、研究室の枠に全くとらわれることなく、目的達成のためには自由に研究を展開できることである。実際には、日々のディスカッションによって様々なアイデアを共有し、それぞれの研究テーマに戻って自分たちでできることを進める。行き詰まったらいつでも会議を行い、その解決策をねる。このような環境の中で生まれた、筆者らの研究も次章以降に紹介させていただく。

4. ガスバイオロジーとは？

様々な有機分子や無機物イオンが情報伝達物質として細胞内・外で機能していることが知られている。その中でも最も小さい分子の一つと考えられる、一酸化窒素(NO)や一酸化炭素(CO)が情報伝達物質として近年注目を集めている^[4]。この二原子分子は室温・常圧でガス状であり、拡散速度が非常に大きい。一方で反応性が高いため生理学的条件下での半減期は短く(NOは数秒間、COは数分間)、高濃度になると毒性を有する。生体内では基となる分子(NOはL-アルギニン、COはヘム)を必要に応じて酵素が分解することで、NOやCOを生産しており、このNOやCOの生理学的・病理学的作用を解明する学問は「ガスバイオロジー」として知られてきている。

特にNOに関しては研究が盛んに行われており、一酸化窒素合成酵素(Nitric Oxide Synthase: NOS)は様々な細胞に存在していることがわかっている。神経細胞に発現しているnNOS (neuronal NOS)は神経細胞間情報伝達に、内皮細胞に発現しているeNOS (endothelial NOS)は血管拡張作用に、またエンドトキシンやサイトカインによって誘導されるiNOS (inducible NOS)は免疫系制御に関係しているとされている。この作用解明に向けて、生物学的アプローチとしてはこれらNOSを活性化や阻害することで内因性NOを変化させる手法が取られている。一方で化学的アプローチを用いて外因性NOを系中に生成させることができれば、その生理作用を解明する研究は飛躍的に容易になる。実際に、合成化学的手法により外因性NOを放出可能な分子(NOドナー化合物)はNOの関連する様々な生物学研究に応用されている。

5. NOドナー化合物

これまでに開発され、実際に利用されているNOドナー化合物のほとんどは、生理学的条件では自発的に分解しNOを放出するものである。最も古くからin-vivo系で使用されているものが、一般に火薬として知られているニトログリセリンである。1870年代からイギリスで狭心症の薬として使われ始めたが、メカニズムは全くわかっていなかった。1977年にMuradらはNOが血管拡張に関与していることを提唱し、実際にNOが血管内皮由来拡張因子(EDRF: endothelium-derived relaxant factor)であることを突き止めた^[5]。その後、in-vivoでのニトログリセリンからNO放出のメカニズム解明に関する研究は続けられ、2002年になりStamlerらによって、ミトコンドリアに存在するアルデヒドデヒドロゲナーゼ(mtALDH: mitochondrial aldehyde dehydrogenase)によってニトログリセリンが分解され、NOを放出していることが明らかになった^[6]。ニトログリセリン以外にも、

N-diazoniumdiolates (NONOates)や*S*-nitrosothiols、と呼ばれる有機物群がNOドナー化合物として開発されている^[7]。これら二つの物質群はNOの放出に生体内の酵素等を必要としないため、生物学研究に多く用いられている。

一方で、NOの生体内でのより正確な役割を明らかにするためには、その濃度、生成位置、タイミングを厳密に制御することが必要であると考えられる。すなわち、これまでの自然放出ではなく、外部からの刺激により放出のON/OFFを制御できる、より高度な放出系の開発が必要である。神経伝達物質として知られるグルタミン酸などにおいては、一部に保護基を導入することで細胞活性をなくし、光による脱保護により活性種とすることで細胞の特定の場所でグルタミン酸を生成する、ケージド化合物と呼ばれる手法が用いられている。これと同様に、NOにおいても幾つかのケージド化合物が開発されている(図2)^[8]。具体的には、芳香性ニトロ化合物(ニトロベンゼン)や*N*-nitrosamineが知られており、どちらも生理学的条件では安定であり自然放出は起こらず、光刺激下でのみNOを放出する。これら光制御型NOドナー化合物により時空間的に制御されたNOによる細胞刺激が可能になる。

6. PCP/MOFによるNOドナー化合物の固体材料化

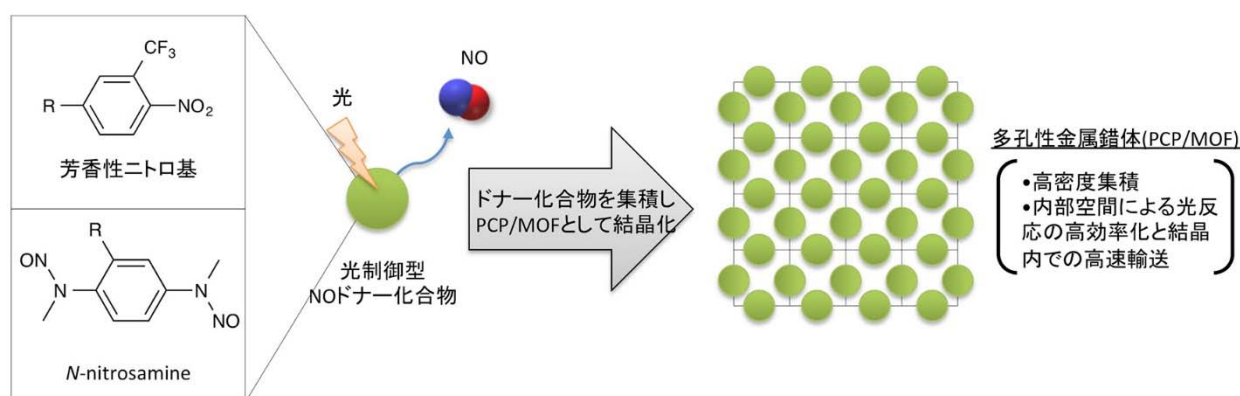


図2. 光制御型 NO ドナー化合物と集積化による PCP/MOF 化

上記のNOドナー化合物は小分子であり、水、バッファー溶液などに溶解させて使用する。そのため、NO濃度は溶解度に依存し、導入した系において均一に分散する。一方で、NOはその物理的性質(高速拡散)と化学的性質(短寿命)により、目的の組織や細胞小器官などへ局在化し、濃度を制御することが非常に困難である。それを克服するため、NOドナー化合物を集積し、固体材料化する研究が近年盛んになっている^[9]。その結果、体積当たりのNO放出密度を大きく向上させることが可能になった。また、固体材料はマイクロ・ナノファブリケーション技術により様々に加工することができ、移植により個体へ局所的に導入することも可能になる。

筆者らは、この光制御型NOドナー化合物を有機配位子とし金属イオンと反応させることで、PCP/MOFとして集積させ固体材料化することを試みた(図2)^[10]。結晶性固体であるため、高密度に配置したNOドナーにより大量のNOを貯蔵し、必要に応じて光により取り出すことができる。具体的分子設計としては、NOを芳香性ニトロ基としてPCP/MOFの骨格に固定し、光による転移反応によりNOを放出させる。実際にニトロイミダゾールと亜鉛イオンからなる新しいPCP/MOFを合成し、NOF-1と名付けた(Nitric Oxide Framework: NOF, 図3A)。この化合物に紫外光を照射すると直ちにNOが放出され、また照射を止めると数秒間のうちにNOの放出も止まった。よって光のON/OFFでNO放出を制御できることを確認した(図3B)。さらには、光照射の強度に応じてNOの時間あたりの放出量の制御もできた。このNOF-1の単位重量あたりの放出量は $3.4 \mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1}$ であり、従来の光制御型NOドナー材料の中で一番高い値を示した。これは結晶性により非常に

高密度にNOドナー化合物を集積でき、かつPCP/MOFのもつ内部空間が光化学反応の効率を高めているためである。実際に固体状態のニトロイミダゾールそのものではほぼNOを放出せず、PCP/MOFのもつ内部空間の重要性が示唆された。

ここまではあくまでも新規PCP/MOFの化学機能の評価である。チーム型融合研究はここから先の細胞生物学への応用研究がシームレスにできることが強みである。実際に、化学的に合成したNOF-1を細胞生物学へ応用するために、機能性細胞培養基板を作製した。NOF-1はマイクロメートルサイズの結晶性固体であり、ガラス基板上にスピコート法を用いて分散した。その上に、生体適合性が高く、ガス透過性シリコン

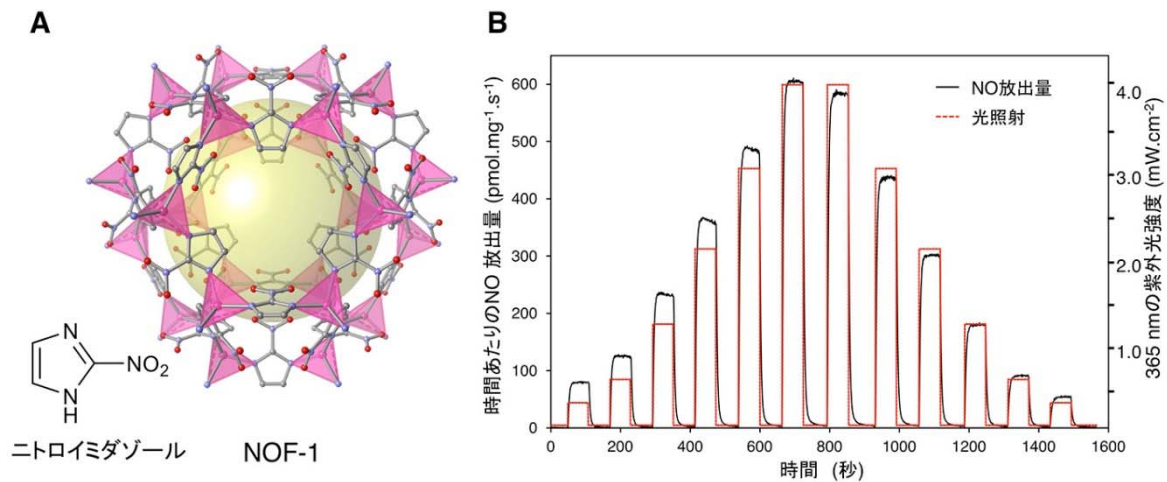


図3. A: NOF-1 の基本単位の結晶構造とニトロイミダゾールの化学構造。ピンク色は亜鉛イオンを示す。黄色の球体は NOF-1 の有する内部空間を示す。B: 紫外光照射に応じた NO 放出の ON/OFF。紫外光照射下のみ NO を放出し、光強度に応じて NO 放出量に変化していることがわかる。(文献 10 より改変して引用)。

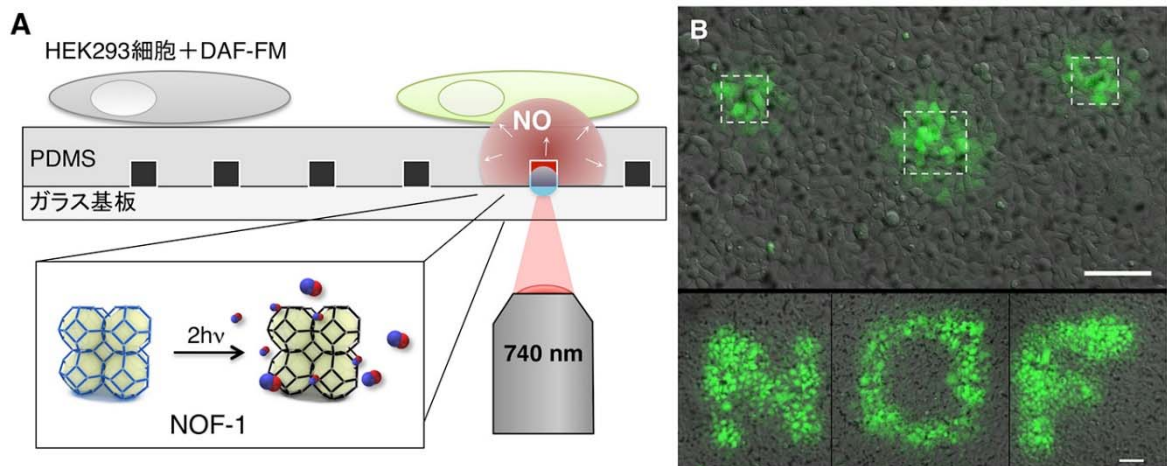


図4. A: 作製した細胞培養基板の断面模式図。NOF-1 結晶は PDMS により完全に覆われている。ここでは、紫外光のかわりに二光子顕微鏡を用いることで 740nm のレーザー光を照射し、細胞損傷を極力減らした。B: NO による局所的な細胞刺激。白点線はレーザー光を照射した範囲であり、緑色発光は細胞内にある DAF-FM が NO と反応したことによる。レーザー光を当てる場所を調整することにより、細胞を用いて「N」「O」「F」の文字を書くこともできる。スケールバーは 100 μ m。(文献 10 より改変して引用)。

ゴムであるPDMS (Polydimethylsiloxane)をコーティングすることで細胞培養基板を作製した(図4A)。この基板中に完全に封入したNOF-1結晶に顕微鏡下でレーザー光を照射することで、細胞に対し局所的にNOを与えることができる。実際に、NOの緑色蛍光指示薬であるDiaminofluorescein-FM (DAF-FM)を導入

したHEK293細胞を用いて二光子顕微鏡を用いて実験したところ、レーザー光を照射した周辺の細胞のみが緑色に発光した。これにより、目的細胞のみへNOによる細胞刺激が可能であることを確認した(図4B)。さらに、NOF-1から放出された外因性NOが生理学的作用を持つことを確認するために、NOと結合することで開口するCa²⁺チャンネル(Transient Receptor Potential Channel: TRPC5)^[11]を強制発現させたHEK293細胞を用いた。この細胞をNOF-1含有細胞培養基板上で培養し、細胞内Ca²⁺の蛍光指示薬であるFluo-4 AMを導入して実験を行ったところ、前述の細胞へのNO導入実験と同様に、レーザー光を照射した周辺の細胞でのみ細胞内Ca²⁺濃度の一過的な増加が確認できた。以上の結果により、NOF-1から放出された外因性NOが、生理活性を持つことが明らかになった。このようにNOF-1を用いた実験により、光制御型NOドナー材料がproof-of-conceptから抜け出し、細胞生物学実験へと応用できることを示した。今後は、この時空間制御型細胞培養基板を用いることにより、様々な細胞種におけるNOの役割の理解が進むことが期待される。

7. おわりに

ここで新規開発した光制御型NOドナー材料としてのPCP/MOFを用いることで、NO放出の時空間制御が可能になってきている。この機能性細胞培養基板の強みは、培養細胞種を選ばないことである。これまでのNOドナー化合物・材料は、天然系のeNOSやiNOSの代わりの働きをするという展開がなされている。一方でこの基板を用いると神経細胞の培養も可能であり、nNOSの代わりになる材料となる。現在融合研究チームは神経生物学への新しい応用展開を行っている。

一方で、筆者がこれまでおこなってきたPCP/MOFのメゾスケールでのサイズ・形態制御もNOFにも応用可能であり、数十ナノメートルサイズの結晶での細胞内への導入も確認している。今後の展開としては、細胞内的一部分でのみ局所的にNOを放出し、近年発達が著しい超高解像度顕微鏡と組み合わせることで、細胞内でのNOの役割を明らかにすることが期待できる。

材料科学的な発展としては、NOのみならず、COや新しいガス状情報伝達物質として知られてきている硫化水素(H₂S)や、最も有名な生体ガス分子である酸素(O₂)の制御を可能にする材料開発が期待されている。実際にごく最近、ケージ状タンパク質化合物を用いたCOの細胞内デリバリーなども行われており^[12]、様々な分子材料を用いた化学者の手によるガスバイオロジーへの応用研究が増加していくものと期待している。特に、これまでは生体内でNOやCOを生産するドナー化合物の化学合成が盛んに行われてきた。しかしながら、生体ガス分子の生体内での完全制御にむけて、特定のガス分子を必要とときに取り込む(減らす)材料の開発も、特に酸素制御に向けて必要であると考えられる。PCP/MOFなどの多孔性材料がその一躍を担えるのではないかと大いに期待している。

謝辞

この研究を進めるにあたり、一緒に研究を行っているiCeMS北川研(メゾスコピック錯体化学グループ)のメンバー、特にすべての実験を行ってくれたStéphane Diring助教(現フランスナント大学)と博士課程学生のChiwon Kim君に心から感謝致します。日頃のディスカッションも含めて筆者の研究の方向性に大きく影響を与えてくれた、融合研究チームの亀井謙一郎助教、王丹助教、坂口怜子助教、吉村安寿弥博士に深く感謝致します。また、自由な研究環境を与えて頂いている北川進拠点長をはじめとするiCeMSの諸先生方、細胞研究に向かう土台を築いてくれたERATO北川プロジェクト時代のポスドク・学生の皆様にも感謝致します。なお、本研究は新学術領域「配位プログラミング」によって進められました。

参考文献

1. (a) M. Kondo, T. Yoshitomi, K. Seki, H. Matsuzaka, S. Kitagawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1725. (b) H. Li, M. Eddaoudi, T. L. Groy, O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8571.
2. (a) S. Furukawa, K. Hirai, K. Nakagawa, Y. Takashima, R. Matsuda, T. Tsuruoka, M. Kondo, R. Haruki, D. Tanaka, H. Sakamoto, S. Shimomura, O. Sakata, S. Kitagawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1766. (b) T. Tsuruoka, S. Furukawa, Y. Takashima, K. Yoshida, S. Isoda, S. Kitagawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4739. (c) J. Reboul, S. Furukawa, N. Horike, M. Tsotsalas, K. Hirai, H. Uehara, M. Kondo, N. Louvain, O. Sakata, S. Kitagawa, *Nat. Mater.* **2012**, 11, 717. (d) Y. Sakata, S. Furukawa, M. Kondo, K. Hirai, N. Horike, Y. Takashima, H. Uehara, N. Louvain, M. Meilikhov, T. Tsuruoka, S. Isoda, W. Kosaka, O. Sakata, S. Kitagawa, *Science* **2013**, 339, 193.
3. S. Furukawa, J. Reboul, S. Diring, K. Sumida, S. Kitagawa, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 5700.
4. (a) A. de Mar, F. Murad, A. M. Seifalian, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 5742. (b) R. Motterlini, L. E. Otterbein, *Nat. Rev. Drug. Disc.* **2010**, 9, 728.
5. F. Murad, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1856.
6. (a) Z. Chen, J. Zhan, J. S. Stamler, *Proc. Natl. Am. Soc.* **2002**, 99, 8306. (b) Z. Chen, M. W. Foster, J. Zhang, L. Mao, H. A. Rockman, T. Kawamoto, K. Kitagawa, K. I. Nakayama, D. T. Hess, J. S. Stamler, *Proc. Natl. Am. Soc.* **2005**, 102, 12159.
7. (a) P. G. Wang, M. Xian, X. Tang, X. Wu, Z. Wen, T. Cai, A. J. Janczuk, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1091. (b) D. L. H. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 441.
8. (a) S. Sortino, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2903. (b) T. Suzuki, O. Nagae, Y. Kato, H. Nakagawa, K. Fukuhara, N. Miyata, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11720. (c) N. Ieda, Y. Hotta, N. Miyata, K. Kimura, H. Nakagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7085.
9. (a) S. P. Nichols, W. L. Storm, A. Koh, M. H. Schoenfish, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, 64, 1177. (b) J. Kim, G. Saravanakumar, H. W. Choi, D. Park, W. J. Kim, *J. Mater. Chem. B* **2014**, 2, 341.
10. S. Diring, D. O. Wang, C. Kim, M. Kondo, Y. Chen, S. Kitagawa, K. Kamei, S. Furukawa, *Nat. Commun.* **2013**, 4, 2684.
11. T. Yoshida, R. Inoue, T. Morii, N. Takahashi, S. Yamamoto, Y. Hara, M. Tominaga, S. Shimizu, Y. Sato, Y. Mori, *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 596.
12. K. Fujita, Y. Tanaka, T. Sho, S. Ozeki, S. Abe, T. Hikage, T. Kuchimaru, S. Kizaka-Kondoh, T. Ueno, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16902.



気になった論文

鳥飼 浩平 (とりかい こうへい)

九州大学大学院理学院化学部門 生物有機化学研究室 助教

torikai@chem.kyushu-univ.jp

紹介者は2007年、大阪大学大学院理学院研究科化学専攻にて博士の学位を取得後(村田道雄教授)、大阪大学大学院理学院研究科特任研究員(大石 徹准教授)、東京大学先端科学技術研究センター特任研究員(菅 裕明教授)、日本学術振興会特別研究員PD(菅教授)、及び静岡県立大学薬学部生薬学分野助教(野口博司教授、渡辺賢二准教授)を経て、2010年11月より九州大学大学院理学院化学部門・生物有機化学研究室(大石 徹教授)の助教として勤めている。

紹介者は学部4回生の時、大阪大学産業科学研究所・合成医薬品研究室(植田育男教授)に配属されて以来、これまで一貫して「生物活性を有する有機化合物の合成と評価」に携わってきたが、次々と発見される新型感染症等の病に対応して薬を産み出して行くには、(至極当たり前ではあるが)以下の2点が重要であることを痛感した。それは①合成した化合物が十分に高い生物活性を有する確率、②(安全性やバイオアベイラビリティ等の問題をクリアして)薬になる確率、を飛躍的に向上させること、である。今回は上記②を短時間でクリアすることを念頭に、現在西アフリカで猛威を奮っているエボラ出血熱治療薬の迅速な開発に迫った研究を紹介したい。

FDA-Approved selective estrogen receptor modulators inhibit Ebola virus infection

Johansen, L. M.; Brannan, J. M.; Delos, S. E.; Shoemaker, C. J.; Stossel, A.; Lear, C.; Hoffstrom, B. G.; DeWald, L. E.; Schornberg, K. L.; Scully, C.; Lehár, J.; Hensley, L. E.; White, J. M.; Olinger, G. G. *Sci. Transl. Med.* **2013**, 5, 190ra79.

エボラ出血熱はフィロウィルス科エボラウィルス属のウィルスを病原体とする急性ウィルス感染症である。アフリカ中央から西アフリカ(コンゴ共和国、コンゴ民主共和国、スーダン共和国、ウガンダ共和国、アンゴラ共和国、ガボン共和国等)で突発的な広まりを見せる風土病とも言うべきもので、自然宿主は現在のところ不明だが、コウモリではないかとされている。潜伏期間は通常1週間程度で、初期症状として突発的な発熱、悪寒、頭痛、筋肉痛、胃腸障害を呈する。進行すると全身からの出血、吐血、下血や斑点状丘疹がみられ、最終的にはウィルス血症、痙攣、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全等により10日程度で死に至ることが多い(致死率50-90%)。

フィロウィルス科のRNAウィルスには、エボラウィルスの他にもマールブルグウィルス等が含まれ、ヒトに感染するとその多くが高い致死率を示すため、抗ウィルス薬の開発が切望されている。現在までに開発が進んでいる抗ウィルス剤候補としては、植物抗体医薬 ZMAPP、RNAiを利用した TKM-Ebola、antisense phosphorodiamidate morpholino oligomer (PMO)の AVI-7537 等が知られるが生産性と安全性の面で不安が残る。一方抗C型肝炎薬、抗インフルエンザ薬として開発された BCX-4430 や favipiravir 等の低分子有機化合物は、大量合成が容易でしかもこれまでの研究である程度の安全性が担保されている点に優位性があり、効果が立証されれば最も使いやすい抗ウィルス剤となることが期待できる(図1A)。

本論文で筆者らは、米国食品医薬品局（FDA）がこれまでに何らかの薬として承認した化合物をライブラリーと見立て、その中から抗エボラウイルス薬を探索した。本法の最大の利点は、FDA 認可薬が入手容易、安全で、かつ長年に渡る使用データの蓄積があるため、「抗ウイルス活性を有する化合物の発見＝すぐに使用可能な薬」となり得ることである。探索の結果、エストロゲン受容体に作用する、Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)と称される化合物群に、抗エボラウイルス活性を示すもの多く見出された（図 1B）。興味深いことにエストロゲン受容体

拮抗薬、作動薬のどちらにも活性が認められたが、筆者らはより高活性かつ一般的な薬剤である clomiphene、toremifene（前者はエストロゲン作動薬で排卵誘導剤、後者はエストロゲン拮抗薬で抗乳がん剤として日本でも広く使用されている）に着目し、これらの作用機作を調べることにした。

まず考え得る最も直截的な作用標的候補としてエストロゲン受容体を想定し検討したが、エストロゲン受容体の有無はこれら薬剤の抗エボラウイルス活性に何の影響も示さなかった。

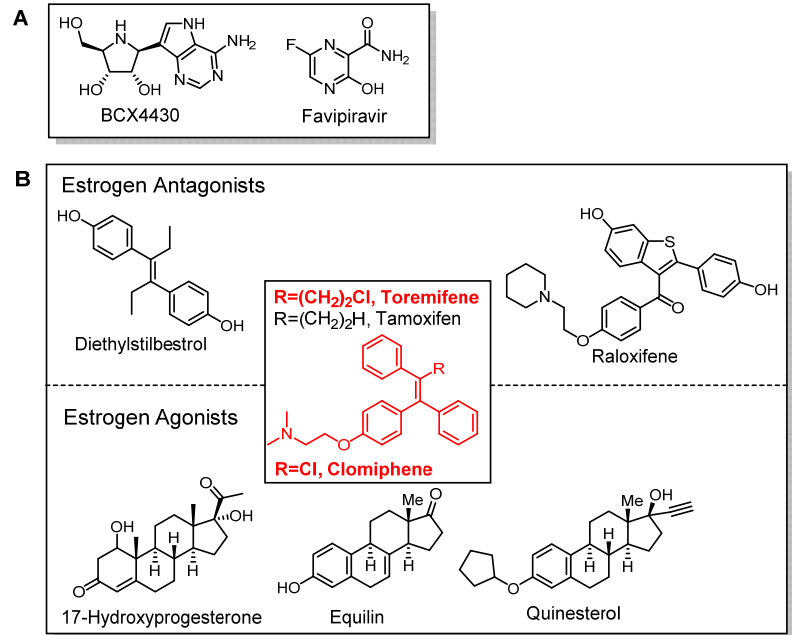


図1. (A) 既知の抗エボラウイルス薬候補低分子化合物の構造. (B) 本論文でFDA承認薬中から見出された、抗エボラウイルス活性を有するSERM分子の構造.

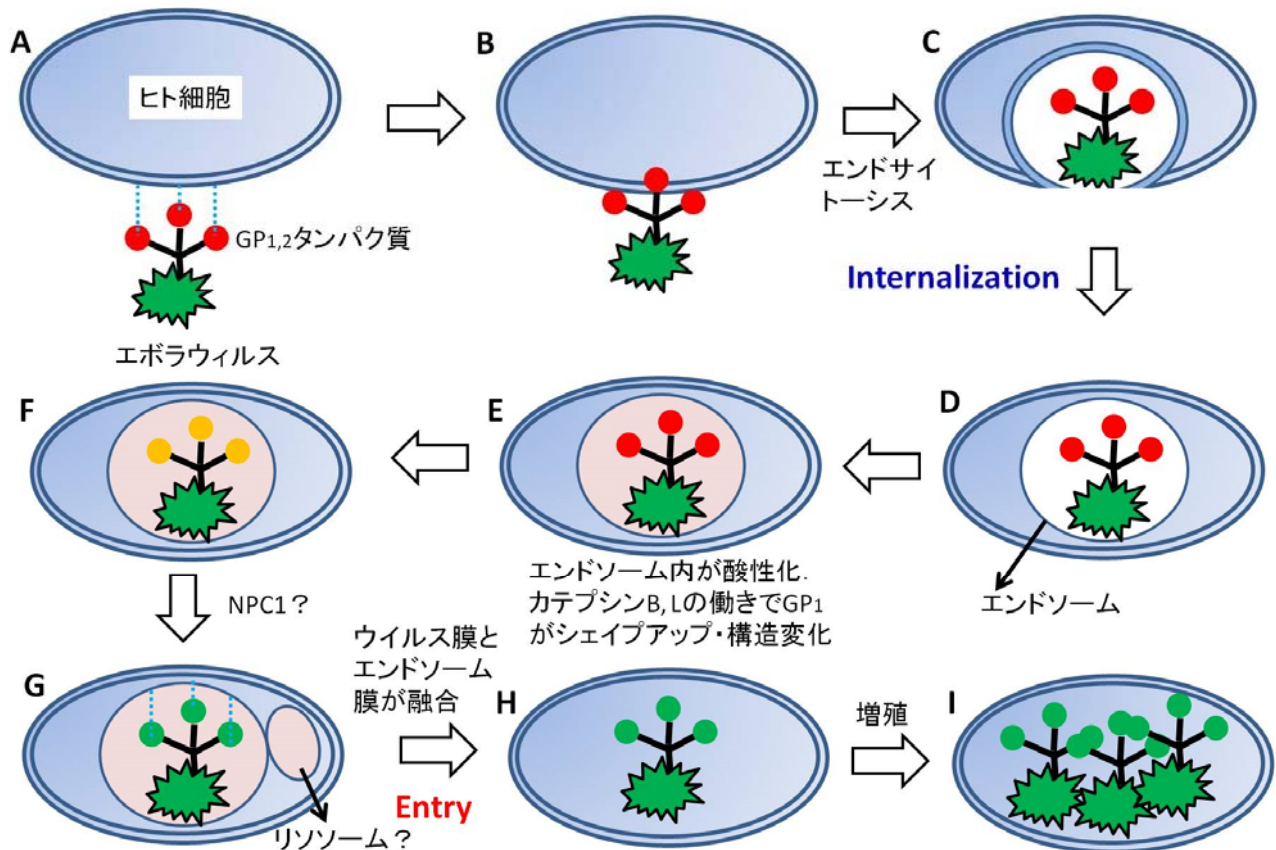


図2. エボラウイルスの感染メカニズム

そこで感染経路のそれぞれの段階について精査することにした。エボラウィルスは以下の過程を経てヒト細胞に感染する (図 2)。まず表面に存在する糖タンパク質 GP_{1,2} というタンパク質でヒト細胞の膜と相互作用し (図 2A)、膜に結合した (図 2B) 後、細胞の持つエンドサイトーシス作用を巧みに利用して内部に侵入する (図 2C)。この時点ではウィルスはエンドソームと呼ばれる膜につつまれた小胞内に位置するが (図 2D)、エンドソーム内の酸性化に伴い、カテプシン B, L の働きによって GP₁ が部分的に切断され、構造変化がもたらされる (図 2E→F, ボールの色の变化で示した)。さらに NPC1 等の作用により膜融合型糖タンパク質へと変化し (図 2G)、最後にウィルス膜とエンドソーム膜が融合することで感染が成立 (図 2H)、その後ウィルスが体内で増殖する (図 2I)。

詳細な解析の結果、clomiphene, toremifene はともに A~E の過程には変化を与えない、すなわちエンドサイトーシスによるウィルスの取り込み(internalization)を阻害するわけではない、ということがわかった。残る作用標的の可能性として筆者らは「NPC1 によって機能制御される、エンドソーム/リソソーム及びコレステロール輸送関連のタンパク質」を挙げている。現に NPC1 の欠損によりコレステロール・糖脂質が蓄積する「ニーマンピック病」の患者より採取した細胞はフィロウィルス抵抗性を示す。今後のさらなる研究と、迅速な作用機作解明に期待が持たれる。

Multiple cationic amphiphiles induce a Niemann-Pick C phenotype and inhibit Ebola virus entry and infection

Shoemaker, C. J.; Schornberg, K. L.; Delos, S. E.; Scully, C.; Pajouhesh, H.; Olinger, G. G.; Johansen, L. M.; White, J. M. *PLOS One* **2013**, *8*, e56265.

Clomiphene, toremifene 以外にも、以下に示すカチオニックな両親媒性化合物も抗エボラウィルス活性を示すことが分かった (図 3)。

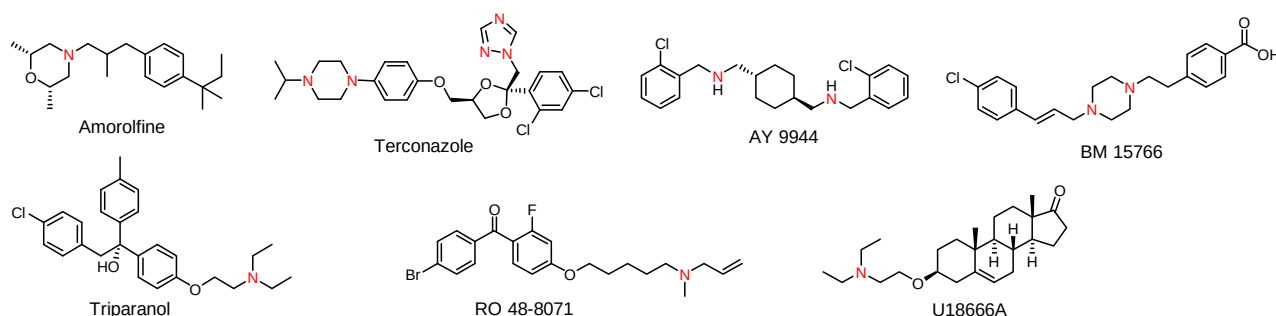


図3. エボラウィルスに効果のあるカチオニックな両親媒性分子

感染症のパンデミックに直面した時、それに打ち勝つ薬を開発出来るか、は人類存続にとって永遠の課題と言える。近年では低分子薬は時代遅れ、という考えが広がりを見せつつあるが、本当にそうだろうか。本例のようにこれまで蓄積されたデータが使える既存の薬をライブラリーと捉えて新たな感染症に立ち向かうことも今後視野に入れた方がよさそうだ。ただ今回紹介した結果も楽観視してばかりもいられないと紹介者は危惧している。例えば今回紹介した薬剤 (例えば clomiphene や toremifene) が仮にエボラウィルスの internalization や entry を完全に防げたとしても、既に感染が成立した患者に効果があるのだろうか? 山積する問題を解決するには我々化学者が日々研究で合成している化合物が、「もしかしたらエボラに効くかもしれない」と考える意識改革、及び柔軟な研究環境の充実の必要性を強く感じる。(現在わが国ではエボラウィルスを扱える Bio Safety Level 4 の実験室は稼働していない。)

末筆ではあるが、今回執筆の機会を与えて下さった京都大学の大神田淳子先生に感謝の意を表す。

気になった論文

樋口 雄介 (ひぐち ゆうすけ)

大阪大学産業科学研究所 医薬品化学研究分野 助教

higuchi@sanken.osaka-u.ac.jp

この度は、生命化学研究レター「気になった論文」へ執筆の機会を与えていただき、誠に有り難うございます。私は大阪大学理学研究科にて学位取得後、南カルフォルニア大学 Michael Kahn教授の研究室にてポスドクとしてペプチドミメティクス及びケミカルバイオロジーに関する研究を行い、現在は大阪大学産業科学研究所の加藤修雄教授のもと、タンパク質間相互作用を安定化する奇特定天然物・フシコクシンに関するケミカルバイオロジーと、抗がん剤への応用へ向けた構造活性相関研究を行っております。

今回は、脊椎動物の進化的な観点から見たがん細胞の変異に関する新仮説と、CRISPR/CAS9システムを用いた遺伝子改変技術に関する論文をご紹介します。

Identification of 2R-ohnologue gene families displaying the same mutation-load skew in multiple cancers

Tinti, M.; Dissanayake, K.; Synowsky, S.; Albergante, L.; MacKintosh, C. *Open Biol.* **2014**, *4*, 140029.

がん抑制遺伝子p53やがん原遺伝子RASなどのある種の遺伝子変異の蓄積によって、がんが引き起こされることは過去の研究からよく知られており、これらががんの“driver”となる遺伝子を標的とする抗がん剤の研究が盛んに行われています。一方で、がん細胞にはdriver以外にも非常に多くの変異が蓄積することが明らかになっていますが、これらの殆どは、がんとは無関係な単なる“相乗り客”であると考えられてきました。この報告で著者らは、“ohnologue”という特殊なホモログ遺伝子群に着目することで、多数の変異がある中で、がん細胞が未変異のまま保存していると思われる遺伝子の存在を見出し、これらが抗がん剤の標的として有望なのではないかという新たな観点を提示しています。

まずは、“ohnologue”について簡単に解説をしたいと思います。時を遡ることおよそ5億年、カンブリア紀の海の中、脊椎動物の祖先(現生生物ではナメジウオに近いと考えられている)に、その後の繁栄の礎となる進化的に非常に重要なイベントが起こりました。一般には2 Rounds of Whole Genome Duplication, 2R-WGDと言われますが、全遺伝子が一挙にコピーされ、ゲノムが倍化する現象が2回起きたのです。これは大野乾博士が1970年に著書“Evolution by Gene Duplication”(邦訳「遺伝子重複による進化」岩波書店)において提唱した仮説でありましたが、現在では、実際に人類が原始的な脊索動物から今の姿に進化するまでの間に2回の全ゲノムの重複を経験したことが実証されつつあります。

2R-WGDの結果、ゲノム内に一つの遺伝子から派生した4つのホモログが出来ますが、この2R-WGDによって生じたホモログ遺伝子を大野博士の名を冠して“2R-ohnologue”と呼びます。全遺伝子重複では全ての遺伝子が倍になりますが、通常全く同じ機能を持った遺伝子を2つ持っていても無駄ですので、多くの遺伝子は進化の過程で消失します。一方で、5億年前に生じたohnologueが現在まで保存されている遺伝子もあり、現生のヒトゲノムにおいてはタンパク質をコードする遺伝子のうち30%程度がohnologueです。一般的な2R-ohnologueの性質として、コードされたタンパク質のドメイン構造は保存され、コアの機能については高確率で共有している一方で、局所的な配列の違いによって、翻訳後修飾や、キナーゼによる制御の様式、他タンパクとの親和性、酵素であれば反応速度や基質選択性などが変化しており、また特に細胞

内シグナル伝達に関わるタンパク質にohnologueがよく見られることが指摘されています。このことから著者らは、各ohnologueファミリーが細胞内での情報伝達経路において異なったinputシグナルを統合し、機能的なoutputを生成するための“multi-input multi-output”システムであるとするMIMO signal-multiplexing conceptを提唱しています(図1a)。

本報告では、この概念に基づき「ohnologueファミリー内で、がんdriverからのinputにpositive effectorとして働く遺伝子は、その姉妹遺伝子に比べ変異が少ないはず」(図1a 右)と仮説を建て、過去に報告のある30種のがんにおける

遺伝子変異(7200サンプル、500万箇所)の解析を行っています。がんは、driverがアクセル踏み続けてしまう細胞の“暴走”ですが、アクセルを踏むという情報が実際の暴走行為に繋がるにはエンジンから車輪に至るまでの駆動系がしっかりと機能する必要があります。ドアが取

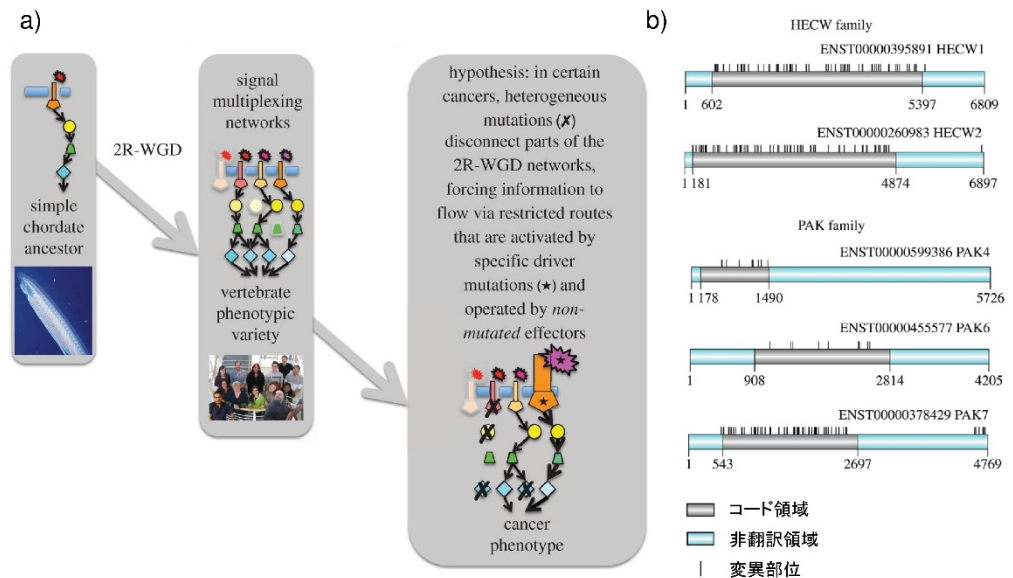


図 1. (a) 2R-WGD ネットワークのモデル (b) メラノーマにおける HECW 及び PAK ファミリーohnologue の変異比較 (論文より一部改変)

れていても車は走りますが、タイヤがなければ暴走は出来ません。このようにdriverからのシグナルを伝えるための経路をohnologue内の特定の遺伝子が担っているのではないかとというのが著者らの主張です。

解析の結果、予想したように変異の蓄積に偏りがあるohnologueファミリーが見出されました。図1bにメラノーマにおける例を示しますが、E3ユビキチンリガーゼであるHECWファミリーではohnologueであるHECW1、HECW2に比較的均一に変異が蓄積しているのに対し、PAKファミリーでは、明らかにPAK7に変異が偏っているのが分かります。このような不均一変異を有するohnologueファミリーは合計673個見付き、そのうち322個が複数のがん種に跨り存在していました。PAKファミリーは6種のがんにおいて変異の蓄積が認められましたが、面白いことに、どのがんにおいても最も変異が蓄積しているのはPAK7でした。同様に複数のがんに存在する322個のohnologueファミリーのうち、実に315個においてがん種が異なっても、同じ遺伝子に最も変異が蓄積しており、さらに、殆どの場合で2番目に変異が多い遺伝子も同じでした。従って、仮説から予想されるように、実際にがん細胞においてohnologueファミリー内で変異の入りに不均一性が存在することが明らかとなりました。

さらに著者らは、異なるシグナル伝達経路を活性化するがんdriver間においては、そのeffectorが異なるであろうと予測し、N-Ras、B-Raf という2つのがんdriverに注目しました。これら2つの発がん因子の活性化は通常排他的であり、解析の結果N-Ras、B-Raf どちらか一方とのみ連動している不均一変異ohnologueファミリーが存在することを見出しています。

その他にもいくつか著者らの仮説を支持するデータが記載されていますが、現時点ではあくまで仮説の域を出ていないというのが、正直な意見です。しかしながら、この報告は非常に重要な観点を提示してく

れています。がんdriverのシグナルを伝えるための経路は保存されていてしかるべきだというのは当たり前といえば当たり前ですが、過去にはそのようなeffectorよりもdriverに研究が集中して来しました。一つの原因に膨大な数の遺伝子と複雑な生命ネットワークシステムの中で“意味のある非変異のeffector”を抽出するのが難しかったということが挙げられます。進化論的な観点から考察し、ohnologueをというフィルターを掛けることで、がん細胞が敢えて保存している鍵遺伝子を浮かび上がらせることが出来るかもしれない本研究のコンセプトは、がんに対する“魔法の弾丸”を見出すための新たな一手となる可能性があり、今後の進展が注目されます。

Improving CRISPR-Cas nuclease specificity using truncated guide RNAs

Fu, Y.; Sander, J. D. ; Reyon, D.; Cascio, V. M.; Joung, J. K. *Nat. Biotechnol.* **2014**, 32, 279–284.

CRISPR-CASシステムはバクテリアが持つ免疫機構ですが、これを用いて非常に簡便に遺伝子編集が行えることから注目を集め、2013年のScience誌が選ぶ2013年のBreakthrough of the Year にもCRISPR/CASによるヒトゲノムの編集が取り上げられています。細かいメカニズムなどは各所で取り上げられているため、ここでは割愛させていただきますが、比較的新しい技術であるにも関わらず爆発的に普及した要因は、DNA切断酵素であるCAS9とそのCAS9を標的DNA上に誘導するガイドRNA (gRNA)を細胞内で発現させればよいという簡便性にあります。大雑把に言えば、このgRNAとCAS9の両方コードしたプラスミドを細胞内に導入するだけ任意の遺伝子の編集が可能ということです。しかしながら、著者らはCRISPR/CAS9システムの欠点として、望まないOff-Targetへの変異導入がかなりの高頻度で起こることを以前に報告していました(Y. Fu *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 2013)。従来のシステムではgRNAの5'末端側20塩基が標的DNA認識配列になっています。本報告では、より短いgRNA (truncated-gRNA)を用いることで、選択的な遺伝子編集が可能になるのではないかと予想し、gRNAが認識する標的DNAは17または18塩基で十分であり、これを用いることで標的に対する変異の導入効率を下げることなく、Off-Targetサイトへの意図しない変異導入が著しく減少することを見出しています(表1)。

このようにCRISPR/CASシステムは非常に新しく、発展途上の技術であり、まだ万能とは言えない点に十分注意を払うべきであると思われます。しかし、それでもトップジャーナルに毎週のように掲載される一連のCRISPR/CASシステムを用いた論文を見ていて思うのは、“簡便かつ高精度なゲノム編集技術”の需要は非常に大きいということです。遺伝子の編集は原子、分子の世界の話ですので、私たちのような化学者からのアイディアによってさらなるブレイクスルーが生まれる可能性を秘めた分野ではないかと思います。

表1. ヒトU2OS.EGFP細胞でのFull-Length gRNA とtruncated gRNAを用いたCRISPR/CASシステムの部位選択性 (論文より一部改変)

Target	ID Gene	Full-length target (20 nt)	変異頻度(%)	Truncated target (17 or 18 nt)	変異頻度(%)
Target Site	VEGFA	GGGTGGGGGAGTTTGCTCCiGG	23.69	GTGGGGGGAGTTTGCTCCiGG	23.93
Off-Target1	IGDCC3	GGATGGAGGGAGTTTGCTCCiGG	17.25	ATGGAGGGAGTTTGCTCCiGG	Not Detected
Off-Target2	LOC116437	GGGAGGGTGGAGTTTGCTCCiGG	6.23	GAGGGTGGAGTTTGCTCCiGG	Not Detected
Off-Target3	CACNA2D	CGGGGGAGGGAGTTTGCTCCiGG	3.73	GGGGAGGGAGTTTGCTCCiGG	Not Detected
Off-Target4		GGGAGGGGAGTTTGCTCCiGG	10.36	GGAAGGGGAGTTTGCTCCiGG	Not Detected

気になった論文

坂本 隆 (さかもと たかし)

北陸先端科学技術大学院大学・マテリアルサイエンス研究科・助教

tsakamo@jaist.ac.jp

この度は、生命化学研究レター「気になった論文」への執筆機会を与えていただき、深く感謝しております。私は京都工芸繊維大学・村上章教授の指導のもとで学位を取得した後、同研究室で2年間、さらに京都大学・浜地格教授研究室で2年間博士研究員としてお世話になった後、2009年より現在の職を得て、藤本健造教授研究室において、光機能性核酸の開発や、核磁気共鳴法による生体分子検出プローブの開発研究に携わっております。

本稿では、私が特に興味を持っている核磁気共鳴に基づく分子検出プローブ開発に関して、最近発表された、いくつかの先駆的な研究について紹介させていただきたいと思います。

¹⁹F magnetic resonance probes for live-cell detection of peroxynitrite using an oxidative decarbonylation reaction

Bruemmer, K. J.; Merrikhihaghi, S.; Lollar, C. T.; Morris, S. N. S.; Bauer, J. H.; Lippert, A. R. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12311–12314.

一酸化窒素とスーパーオキシドとの反応により生成するペルオキシナイトライト(ONOO⁻)は脂質・核酸・タンパク質などの生体成分に対し酸化ストレスやニトロ化ストレスを惹起する高反応性の活性酸素種であることから、がんや種々の成人病への関連が指摘されています。これまでにいくつかの蛍光性のONOO⁻検出プローブが開発されてきましたが、寿命の短いONOO⁻を検出するにはレスポンスが遅かったり、他の活性酸素種との選択性が低かったりと、実用性の低いものが大半でした。そこでLippertらは、より選択性の高いONOO⁻検出プローブを開発することを目的に、Isatin誘導体に着目した新しい反応(図1a)を見出しました。この反応はONOO⁻による一電

子酸化に伴う脱カルボニル化により進行するため、H₂O₂による二電子酸化では脱カルボニル反応が進行せず、ONOO⁻とH₂O₂を明確に区別することができることを明らかにしました。また反応速度が生体内のONOO⁻スカベンジャーであるCO₂と同程度であり、寿命の短いONOO⁻を検出できる可能性を示しました。さらにこの反応は¹⁹F NMRで検出することが可能で(図1a)、他の活性酸素、活

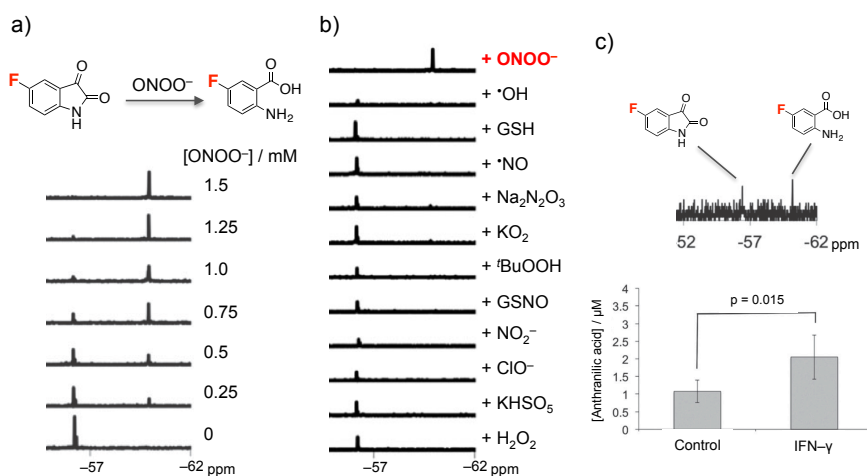


図1 フッ素含有 Isatin による ONOO⁻の検出 (a) 開発したフッ素含有 Isatin の構造と¹⁹F NMR による ONOO⁻の検出 (b) ¹⁹F NMR シグナル変化の ONOO⁻選択性 (c) IFN-γ により誘導される肺上皮細胞内 ONOO⁻の検出(論文より抜粋・一部改変)

性窒素、活性硫黄種に対する選択性も高く(図1b)、非常に優れたONOO⁻検出プローブであることを明らかにしました。最後に彼らは、これまでに検出不可能であったIFN- γ 刺激による肺上皮細胞中のONOO⁻の直接検出に成功したことを示し(図1c)、この論文を締めくくっています。

¹⁹F NMR fingerprints: identification of neutral organic compounds in a molecular container

Zhao, Y.; Markopoulos, G.; Swager, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10683–10690.

核磁気共鳴法による分子検出の利点の一つに、NMR信号の尖鋭性が挙げられます。これを上手く使うことで、複数の分子間相互作用を同一のNMRスペクトル上で検出し、検出対象の同定を可能とする、NMRフィンガープリントが期待できます。本論文でSwagerらは種々のフッ素含有Calix[4]arene-Tungsten錯体を分子コンテナとして使い、ニトリル化合物の¹⁹F NMRフィンガープリンティングによる同定を試みています。

例えば、図2aに示したCalix[4]arene-Tungsten錯体と、種々のニトリル化合物を混合して¹⁹F NMRを測定した結果、オルト・メタ・パラ位の各フッ素原子由来のNMRシグナルが、ニトリル化合物に応じた特徴的なピークシフトを示すことを明らかにしました(図2b)。また、各フッ素原子由来のNMR信号のケミカルシフト変化を3Dプロットすることにより、分子コンテナと相互作用したニトリル化合物を同定できることを示しています(図2c)。

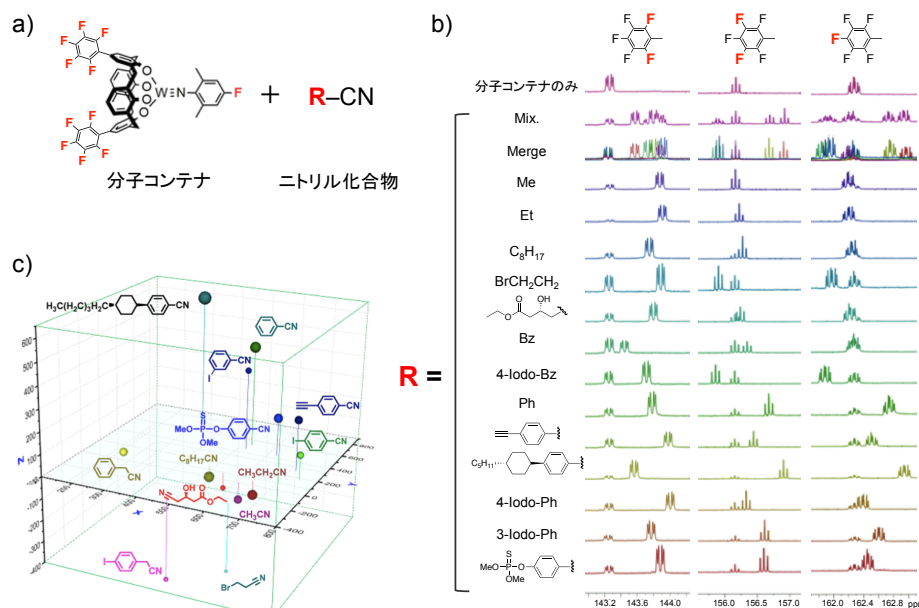


図2 ¹⁹F NMR フットプリンティングによるニトリル化合物の同時検出・同定 (a) 用いたニトリル化合物を包摂する ¹⁹F 修飾分子コンテナ (b) 種々のニトリル化合物を加えたときの ¹⁹F NMR スペクトル (c) ケミカルシフト変化の3Dプロット x 軸: *o*-¹⁹F ($-\Delta\delta \times 1000$), y 軸: *p*-¹⁹F ($-\Delta\delta \times 1000$), z 軸: *m*-¹⁹F ($-\Delta\delta \times 1000$) (論文より抜粋・一部改変)

単一の分子プローブ(この場合、分子コンテナ)を用いて複数の標的を同時に同定・検出できることを示したこのコンセプトは、次世代の生体分子プローブの重要な開発指針の1つになるのでは？と考えています。

Genetically encoded reporters for hyperpolarized xenon magnetic resonance imaging

Shapiro, M. G.; Ramirez, R. M.; Sperling, L. J.; Sun, G.; Sun, J.; Pines, A.; Schaffer, D. V.; Bajaj, V. S. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 629–634.

核磁気共鳴による生体分子検出・イメージングで現状、最も大きな障壁となっているのがその検出感度の低さです。これを克服するために、近年、超偏極NMRを用いた生体分子の高感度検出が注目を集めています。ここで紹介するPinesおよびBajajの研究グループ(UCバークレー)では、レーザーポンピング法による超偏極¹²⁹Xeを用いた高感度生体分子イメージングの開発を行っています。これまで彼らは¹²⁹Xeを捕捉し、バルクの水に溶解した¹²⁹Xeと見分けるためにクリプトファン等のXe捕捉ゲスト分子を用い、pM~nMレベルの生体分子検出が可能であることを示してきました。しかし、これらのXeホスト分子は細胞等へのデ

リバリーが困難であり、また、生合成が不可能であるため、例えばGFPを用いた生体分子イメージングのような使用は不可能でした。そこで、彼らは一部の藻類や高度好塩菌が作り出すガス小胞(GV)に着目しました(図3a)。ガス小胞タンパク質(GVP)からなるGVはGFP同様に遺伝子にコード可能で、これに超偏極 ^{129}Xe を取り込ませることで核磁気共鳴周波数が変化すれば、ガス小胞体タンパク質の遺伝子発現を ^{129}Xe NMRで検出することが可能となります。実際に彼らは超偏極 ^{129}Xe の化学交換によるNMR飽和移動(HyperCEST)を検出することで、数十pMのGVを検出することに成功しています(図3b)。また、GVPをコードした遺伝子発現ベクターを感染させた大腸菌にIPTGを添加することで、 ^{129}Xe NMRの飽和移動度が変化することを示し、このGVPの遺伝子発現を ^{129}Xe MRIによりイメージングできることを明らかにしています(図3c)。さらに、抗Her2抗体を結合させたGVを用いることで、Her2陽性細胞(SKBR3)を選択的に ^{129}Xe でラベルできることも明らかにし(図3d)、この方法による細胞内遺伝子発現イメージングやラベル化細胞のイメージングが可能であることを示しています。

気体であるがために、生体分子イメージングプローブとしての応用がなかなか困難であ

った超偏極 ^{129}Xe を、GVに

包みこむという独創的なアイデアで遺伝子発現イメージングや細胞イメージングに繋げた画期的な成果であり、超偏極 ^{129}Xe による高感度MRIに新たな利用法を提供できると期待されます。

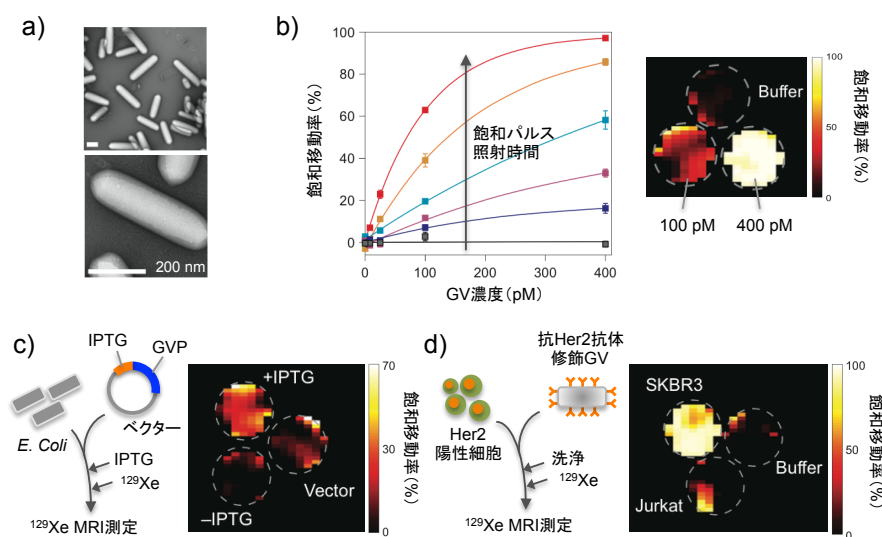


図3 GVによる ^{129}Xe 捕捉を利用したHyperCESTによる遺伝子発現およびラベル化細胞イメージング (a) 調製したGVのTEM像 (b) CEST効率のGV濃度依存性とMRIイメージ (c) IPTG誘導によるGVP遺伝子発現イメージ (d) GVでラベルしたHer2陽性細胞(SKBR3)のMRIイメージ。Her2陰性のJurkatではほぼ信号は見られない。(論文より抜粋・一部改変)



From the University of Pittsburgh

Department of Chemistry, University of
Pittsburgh, Pennsylvania, USA

小出和則
(koide@pitt.edu)



筆者は、1991年に大野教授(東京大学薬学部)の元で修士号を取得したあと、1997年にNicolaou教授(University of California, San Diego)の元でPhDを取り、2000年までVerdine教授(Harvard University)の元でポスドクをしました。2000年から、ピッツバーグ大学の化学学部で独立して研究と教育をおこなっています。

アメリカの大学教授の3つの大きな核になる仕事は、教育、研究、委員会の仕事になります。

教育

この記事で教育と言った場合、学部学生の大きなクラスを教える教育、大学院生の小さいクラスを教える教育、それと研究やグループミーティングを通して自分の研究室の学生を教える3つの柱があります。学部学生の教育は、経済的には2008年頃の不景気から立ち直ることができていません。国や州の政府からの援助が急に減り、その分を授業料で賄うという悪循環が止まっていません。物価上昇が約3%に対し、授業料の上昇率は5-6%です。さらに、教授の採用を少なくし、1クラスのサイズを大きくしています。例えば、筆者は、10年前は100から150人の学部学生を教えていたのですが、今では200から250人教えています。即ち、同じ教授の給料でより多くの学生を教えることになります。経営としては合理的ですが、教育の質はおそらく落ちていっていると思われます。授業は、一週間に3回、各50分、その他に週一時間、recitationがあります。1学期が15週間で1年に2学期教えるので、1年に120時間教えることになります。その他に週2時間office hourがあります。Office hourの間は、学生が自由に教授室に来て、質問をすることができます。日本と違い、教授を助けるスタッフがいないので、成績を決めたり、病気をした学生のためにいろいろアレンジすることも必要になります。15週間の間に中間試験が3回あります。15週間の授業が終わった次の週は、学期末の試験があります。約1割から2割がパスせずに、また同じ授業をとるのが通常です。

中身は非常に濃く、学生は有機化学だけでも1週間に9時間勉強しなければついていけません。筆者の教える有機化学では、1週間に1chapterのペースで進みます。教室に250人も学生がいたら、恥ずかしくて質問が減るかと思いましたが、そこはさすがアメリカ人、全く関係ないようです。(恥ずかしいという学生もいますが)。250人も入る教室で、一番うしろからでも質問する積極性は、日本人学生も見習わなければいけないでしょう。

大学院の講義の準備は学部のクラスの3から4倍の時間がかかります。しかも学部の授業と異なり毎年内容をアップデートしなければなりません。最新の文献の情報が要求されるからです。大学院の授業は、学

生の数ははるかに少ないので(5人から25人くらい)、Eメールやoffice hourに時間を取られることはありません。すなわち、学部学生の教育は授業の内容以外のところで時間が割かれ、大学院教育はchemistryそのものに時間がかかります。大学院教育のほうが、はるかに時間がかかりますが、教えるほうにとっても学ぶことが多いと言えます。筆者は、大学院の科目は、physical organic chemistry, synthetic organic chemistry, chemical biology, spectroscopic analysis of organic moleculesの4つの授業を教えたことがあります。

グループミーティングは日本もアメリカも形式はおそらく同じと思われます。アメリカの研究室のほうが平均するとおそらく小さいので、発表する機会が多いでしょう。ちなみに当研究室では1学生あたり年6回発表することになっています。

研究

研究のレベルは日米の差は全くないと認識しています。というより、国と国で比べるとは難しいし、意味がないかもしれません。研究環境は、お金の面では、日本のほうが優れているかもしれません。ただ現在日本をリードしている教授の方々はほとんど欧米でのポストクの経験があるのではないのでしょうか?現在の他のアジアの国でも同じことが言えます。逆に、現在欧米で活躍している教授のうち、日本で教育を受けた人はかなり少ない。日本が本当に世界を引っ張るためには、外国人をもっと受け入れるシステムを考えなければいけないでしょう。授業を英語で教えるのはもちろんのこと、街全体が一緒になってもっと外国人の住みやすい環境を整える必要がある。日本で勉強したいけど、大学を一步出ると心配というアメリカ人のコメントを時々耳にします。

Chemical biologyに関して言えば、アメリカのほうがおそらく層が厚い。これにはいろいろな理由があると思いますが、1つは、日米の研究施設に対する投資の仕方が違うことによるかもしれません。日本では、教授が自分の研究費で研究施設を変えなければいけません。ですから、今まで化学だけやっていた研究室が生物をやろうと思っても、そう簡単には施設が揃わない。アメリカでは、学部や大学が賛成すれば学部の将来の投資としてお金を出してくれる。例えば、ここピッツバーグ大学では、私が2000年に始める前は、ヒト細胞を培養する研究室はありませんでした。我々の研究室に、そのような施設が必要であるということ、将来他の研究室も使うことになるなら良いということで、大学が、生物研究を行うための施設を用意してくれました。他の大学も同じです。もともと、大きな実験器具は、研究室のものというよりは学校のものという概念からきているのだと思います。

アメリカの大学はキャンパスが大きいので、医学部と化学部が距離的に近いということは、むしろ稀です。ピッツバーグ大学ではその点恵まれており、医学部と化学部の間が歩いて10分ぐらいなので、共同研究が盛んに行われています。例えば、筆者の研究室でも、ピッツバーグ大学の医学部の2つのグループと共同研究をしています。ピッツバーグ大学は、臓器移植の発祥地ですので、免疫抑制剤のFK506の臨床試験の場所としても、日本には知られていることと思います。National Institutes of Healthからの研究費は、大学全体として、ピッツバーグ大学は、全米で6番目に多く取っています。

筆者の研究室では、二つの方向でchemical biologyの研究を行っています。一つは、天然物合成とそれに基づいた生物活性研究です。具体的には、RNA splicingを阻害し、制癌作用のある天然物(FR901464)を全合成して、その誘導体の活性の強さを測ります。一番活性の強い化合物を使って、RNA splicingと癌発生の関連を調べています。筆者の研究室の学生と医学部のhead and neck cancerの専門家が共同研究しています。このほかに、アメリカならではと思われるprojectとして、核兵器に対する薬を作る為に、resveratrolを合成的に修飾し、ネズミを放射能による死から守ることも報告しました。その他に、TMC-205は、

化学構造は比較的簡単で、合成は3から6カ月くらいで完成しました。ところが、この天然物は非常に不安定で分解するため、制ガン作用を見るためには、もっと安定な誘導体を合成することが必要になりました。

もう一つの方向は、蛍光合成物質を使って重金属やオゾンの検出をする研究です。我々の研究室で、Palladiumを蛍光により定量する方法を開発し、Merck Research Laboratoriesで使用されています。我々のオゾンセンサーは、日本でも2つの研究室で使われています。水銀のためのセンサーを2つ報告しましたが、本当に世の中に役に立つところまではまだ至っていないのが現状です。一流の雑誌に出て、引用数が多くても、実際に役に立つまでは、問題が解決したとか研究が終わったとは言えないということです。水銀のprojectでは、まさにこれが当てはまります。

現在アメリカでは研究費が非常に厳しい為、grant proposalに費やす時間が10年前に比べると、1.5倍から2倍に増えているような気がします。そのしわ寄せを受けているのが、reviewing manuscriptsと教育です。最近のreviewの遅さとコメントの短さは、アメリカ教授の忙しさによるものと思われます。

委員会の仕事

筆者は、現在Graduate Student Recruiting Committeeの委員長をやっているのでこのことから書き始めたいと思います。そもそも、日本の大学院とは違い、大学院生は外から入ってきます。ですから、そのための勧誘が非常に大事になります。Googleで広告を出したり、ほかの300ほどの大学の化学学部長に手紙を書いて、一番優秀な学生にピッツバーグ大学に応募してもらうようにしたり、実際に他の大学を訪れて学部学生相手に講演をしたりします。Chemical biology特有のこととしては、biology departmentとの競争です。まだまだ、生物を学部で専攻した学生はなかなか化学部に応募するのは躊躇するようです。このような学生をいかに自分たちの学部で勧誘するかということが、chemical biologyの成功の鍵になるでしょう。

生物専攻学生は、なぜ化学部に来るのを躊躇するのでしょうか？これは、アメリカ特有の大学院授業の仕組みにあります。大学院1年生は、2学期で4つの授業(1つ3単位)をとらなければなりません。その成績の平均が、3以下になると退学です。4が最高でAに相当し、3はBに相当します。すなわち、B-でもだめということです。学部であまり化学の授業を取っていない生物系の学生にはhandicapがあります。我々の学部では、去年から、このシステムを変え、生物系の学生にもPhDを取りやすい仕組みに変えました。簡単に言うと、彼らは、生物系の学部で大学院の授業をとって、化学の授業を置き換えることができました。

アメリカ化学会の学界に行くと、学部学生のposter sessionに多くの教授を見ると思います。彼らは、将来の大学院生を勧誘しているのです。うちの学部からも、2、3人派遣します。筆者も、去年の10月、Baltimoreに行き、化学と生物の両方関わる学部学生だけの学会で30人ほどの学生と一人一人話をしてきました。そのうちの一人か二人ピッツバーグ大学に応募してくれれば、成功と言えます。

他にやっている委員会は、安全関係です。アメリカは、弁護士の国ですので、安全に関する意識は日本に比べると、はるかに高いです。日本の会社と、アメリカの大学が同じくらいでしょう。うちの学部では、年に2回安全に関する訓練を受けなければ、実験ができなくなります。

その他

Chemical Biologyだけでなく、科学全体として、アメリカでなければならない研究というのはもうほぼないでしょう。ただし、人々の違いはアメリカが今でも世界で一番大きいと思います。いろいろな背景を持った人と毎日研究することの楽しさというのは、こちらにきたことのある人しか、わからないかもしれません。Chemical biologyで大事なものは、共同研究者をいかに見つけるかということです。筆者は、昔の日本しか知りませんが、日本の教授間で、まだまだ敷居が高い気がします。良くも悪くも、礼儀の正しいことが良しとされる日本の文

化が邪魔になることがあるのでしょうか？

筆者は、修士論文を日本語で書いて以来、過去23年間でこの記事以外は1回しか日本語を書いたことがありません。この記事も、おそらく日本の方々には、日本語がちょっと未熟に見えるかもしれません。25歳以来23年間で2回目ですので。。。。

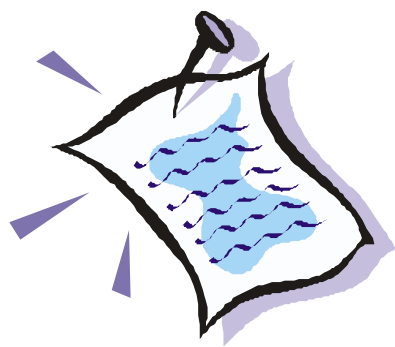
筆者の研究室や学部に興味のある人は、以下のwebsitesで詳細をみてください。

<http://www.chem.pitt.edu>

<http://www.chem.pitt.edu/research/biological-division>

<http://www.chem.pitt.edu/people/faculty/kazunori-koide>





シンポジウム等会告

日本化学会第 95 春季年会特別企画

生命化学が拓くバイオ医薬・核酸医薬フロンティア

Frontier of Biologics, Nucleotide Therapeutics by Chemical Biology

日時： 3 月 29 日(日) 午前

会場： S5 会場 (14 号館 2F 1423 教室)

企画責任者：(第一三共) 小泉 誠、(東北大) 和田 健彦

【趣旨】本企画は、現在日本において喫緊の課題解決のための施策「健康医療戦略」「医薬品産業ビジョン」が主導する、バイオ医薬創製・遺伝子診断・コンパニオン診断法開発等の研究分野において、生命化学を基盤として先導的・最先端研究を進めておられる産学官研究者の講演を実施し、当該分野における最新情報を交換するとともに、本企画参加者との議論を通し、今後の医薬開発・ライフサイエンス分野における、生命化学および化学研究の役割と方向性を明確化する。さらにレギュラトリーサイエンスやバイオ医薬に取組む医師の先生からの講演も実施し、医療・ライフサイエンス分野において、化学・生命化学が新たな研究分野を開拓していくための多面的な意見交流と議論を深める。

プログラム

9:30～ 9:35 特別企画趣旨説明

(東北大) 和田 健彦

座長：(東北大) 和田 健彦

9:35～10:00 医薬品の New Target—四重らせん構造の DNA と RNA

(甲南大学) 杉本 直己

座長：(九工大) 竹中 繁織

10:00～10:25 遺伝子制御機能をもつ人工核酸の合成研究

(東工大) 関根 光雄

10:25～10:50 核酸医薬の実用化に向けて

(第一三共) 小泉 誠

座長：(京大) 浜地 格

10:50～11:15 ラボオンチップによるコンパニオン診断

(名大院工) 馬場 嘉信

11:15～11:40 核酸医薬の実用化に向けたレギュラトリーサイエンス研究への取り組み

(国立衛研) 井上 貴雄

座長：(東大) 津本 浩平

11:40～12:05 核酸医薬への「創薬化学」的アプローチ

(阪大院薬) 小比賀 聡

12 : 05~12 : 30 核酸医薬創薬の問題点と今後の方向性

(東京医科歯科大) 横田 隆徳

12 : 30~12 : 35 総 括

(第一三共) 小泉 誠

(情報提供:和田 健彦)

日本薬学会第 135 年会 (神戸) 一般シンポジウム

中分子創薬研究のフロンティア

Frontier Research on Medicinal Chemistry of Med-sided Molecules

日時 : 3 月 28 日 (土) 9:15~11:45

会場 : 神戸学院大学 B 号館 L 会場

オーガナイザー : 玉村 啓和 (東京医歯大生材研)、藤井 郁雄 (大阪府大院理)

【趣旨】 従来、有機合成化学の進歩に伴い、低分子の化合物を基盤とした種々の疾患に対する医薬品が登場してきた。また、最近では抗体医薬等の高分子のバイオ医薬品が分子標的創薬において、精力的に開発されるようになった。低分子の化合物は、経口投与可能で適応性が高く、免疫原性も低い反面、特異性が低いこともあり、副作用が問題になることもある。一方、高分子の化合物は、投与法等の適応性や免疫性に問題があるが、特異性が高く、副作用が少ないことが多い。すなわち、低分子、高分子とも、それぞれ一長一短がある。そこで、分子量的に中間となる中分子の領域に重要なドラッグライクスペースがあることが指摘され、上述の長所を保持し、短所を軽減した、この中分子の領域に位置するペプチド性化合物が注目され始めている。本シンポジウムでは、ペプチド医薬の特性を生かして、高活性化・安定性向上を目指したペプチドミメティック、アミロイド凝集阻害活性を持ったペプチド誘導体、特定 DNA 配列に特異的に結合し発現を制御するポリアミド、モジュール法により設計されたタンパク質間相互作用をターゲットとする中分子、進化分子工学により創出された抗体の分子サイズを小さくしたマイクロ抗体を題材として中分子創薬研究に取り組む第一線の研究者により、最新の状況を報告し、展望について、参加者が議論することを目的とする。

プログラム

9:15~ 9 : 20 オーガナイザー挨拶

(東京医歯大生材研) 玉村 啓和

9:20~ 9 : 45 ペプチドミメティックを活用した中分子創薬研究

(東京医歯大生材研) 玉村 啓和

9:45~10 : 15 ペプチド・タンパク質のアミロイド化に焦点をあてた創薬研究

(東大院薬) 相馬 洋平

10 : 15~10 : 45 特定遺伝子の発現を制御する PI-ポリアミドの開発

(京大院理) 坂東 俊和

10 : 45~11 : 15 モジュール法による中分子設計とたんぱく質間相互作用の制御

(京大化研) 大神田 淳子

11 : 15~11 : 40 ポスト抗体医薬 : 抗体様分子標的ペプチドの創薬研究

(大阪府大院理) 藤井 郁雄

11 : 40~11 : 45 総括

(大阪府大院理) 藤井 郁雄

(情報提供: 藤井 郁雄)

日本薬学会第 135 年会 (神戸) 一般シンポジウム

天然物ケミカルバイオロジー (3) : 天然物ターゲット ID 最前線

日時: 3 月 28 日 (土) 14:30~17:00

講演者: 臼井 健郎 (筑波大院生命環境)、坂本 聡 (東工大院生命理工)、川谷 誠 (理研)、荒井 雅吉 (阪大院薬)

オーガナイザー: 荒井 雅吉 (阪大院薬)、叶 直樹 (東北大院薬)

シンポジウム会場やスケジュールの詳細は、日本薬学会第 135 年会 (神戸) ホームページ (<http://nenkai.pharm.or.jp/135/web/>) と、新学術領域「天然物ケミカルバイオロジー」ホームページ (<http://chembiochem.jp>) に追って掲載いたします。多くの皆様のご参加をお待ちしております。

(情報提供: 叶 直樹)

環太平洋国際化学会議 (Pacifichem2015) シンポジウム

<http://www.pacifichem.org/>

日時: 2015 年 12 月 15 日~12 月 20 日会場: Honolulu, Hawaii, USA

発表申込/要旨提出先: <https://pacifichem2015.abstractcentral.com>

要旨締切日: 2015 年 4 月 3 日

Symposium No. 138: Marine and Freshwater Toxins: Detection, Structure, and Pharmacology

Symposium Organizers: Takeshi Tsumuraya (Japan), James Hungerford (USA), and Richard Lewis (Australia)

日時: 12 月 19 日 {午前, 午後}, 20 日 (午前)

場所: Waikiki Marriott

Marine and freshwater toxins are an intriguing and challenging topic for analytical, natural product, and biological chemists. Posing worldwide public health problems and largely microbial in origin, many of the most toxic congeners are produced by organisms in the Pacific Rim. This symposium is primarily analytical in nature and includes extensive coverage of crucial developments in LC-MS/MS and screening methods based on ELISA, together with accelerated analyte extraction methods. Related topics of interest such as applied organic chemistry, pharmacology, toxicology, and cell biology are all integrated into the overall analytical equation. Development of highly selective antibodies for ELISA-based detection methods were, for example facilitated by intermediate CTX structure fragments, by-products in the extremely challenging synthesis of these stereochemically complex compounds. Functional assays such as cell assays and receptor binding assays are generally most powerful in combination with LC-MS/MS, providing a powerful marriage between structure and function and allowing trace level detection and confirmation. This session will highlight the latest advances from the leading researchers in the field. For more information about the symposium, please see http://www.pacifichem.org/symposiadesc2015/c_symp_138.htm.

口頭発表とポスター発表を募集します。多くの皆様のご参加をお待ちしております。

(情報提供: 円谷 健)

Symposium No. 357: Multi-scale & Synergistic Supramolecular Systems in Material and Biomedical Sciences 「物質・医科学領域におけるマルチスケール・協同的超分子システム」

Symposium Organizers: Prof. Shin Aoki (Japan), Prof. Nathan Gianneschi (USA), Prof. Hsin-Cheng Chiu (Taiwan), Prof. Xing Bengang (Singapore), and Prof. Kohei Soga (Japan)

ヒト、動物、植物、微生物、ウイルスなどの大きさはナノメートル～メートルの広範囲にわたる。近年のボトムアップおよびトップダウン合成法の発展によって、分子レベルからセンチメートルスケールにおける三次元構造の構築が実現されてきたが、それらの研究領域間には、未だに大きなギャップがあるように思われる。このシンポジウムの目的は、ナノマシン、マイクロデバイス、マイクロ流路、金属クラスター、光合成システム、超分子ポリマー、キラル物質、人工細胞まで、様々なスケールの人工システムの基礎的および特徴的な性質と協同効果について、その現状と将来について議論することである。生物学的、医学的、環境科学的な側面についても含んでいる。関連する化学、物理、生物、医学分野からの参加を歓迎する。Prof. Frank Caruso (Australia), Prof. Takeharu Haino (Japan), Dr. Eva Hemmer (Canada), Prof. Janarthanan Jayawickramarajah (USA), Prof. Chad A. Mirkin (USA), Prof. Tatsuya Nabeshima (Japan), Prof. Rachel K. O'Reilly (USA), Prof. Samuel I. Stupp (USA), Prof. Myunghyun P. Suh (Korea), Prof. Brent S. Sumerlin (USA), Prof. Makoto Tadokoro (Japan), Prof. Jerry Yang (USA), and Prof. Gang Zheng (Canada) (アルファベット順) 招待講演に加え、口頭発表とポスター発表を4月3日まで募集する。

(情報提供: 青木 伸)

Symposium No. 421: Chemical Biology of Protein-Lipid Modification 「タンパク質脂質修飾のケミカルバイオロジー」

Symposium Organizers: Mark Distefano (USA), Junko Ohkanda (Japan), Yongxiang Chen (China)

日時: 12月15日

場所: Sheraton Waikiki

脂肪酸、イソプレノイド、ステロールなどの脂質によるタンパク質翻訳後修飾は、細胞増殖、分化、代謝などの多様な細胞機能を調節する信号伝達系の制御を担うことから、近年広く注目されています。本シンポジウムでは特に次の関連領域に焦点を当て、この分野の最新の動向を議論します。

1) 化学プローブおよび代替基質の化学合成、2) 脂質修飾に関わる酵素群の酵素学、3) 修飾たんぱく質のプロテオミクス、イメージング、4) 構造生物学的解析、5) 疾病における脂質修飾たんぱく質、6) 阻害剤設計と臨床薬の開発

口頭発表とポスター発表を募集します。多くの皆様のご参加をお待ちしております。

(情報提供: 大神田 淳子)





お知らせ

【異動】

- ◆ 水野 稔久
名古屋工業大学
大学院工学研究科物質工学専攻 准教授
E-mail: toshitem@nitech.ac.jp



【編集後記】

本号では初めての試みとして、海外で日本人PIとして研究室を運営されている方に、研究紹介、研究室の運営、海外ゆえのご苦労や良い点、日本の若手研究者へのメッセージなど、なんでも自由に思うところを綴って頂く「海外のラボ便り」を掲載しました。国際舞台で活躍する日本人科学者の生の声を届け、若い世代に広いビジョンを持ってもらうきっかけになれば、と考えたのが今回の企画です。第1回目はピッツバーグ大学でご活躍中の小出和則氏にお願いし、米国の研究や教育システムの実際を詳しくご紹介頂きました。現地で奮闘し、自らの道を切り拓いてこられた氏にしか綴ることができない内容を、皆様にお届けできるものと確信しております。

馬場氏による巻頭言では、研究者の独創性をいかに評価するかという重要な問題提起がありました。谷口氏による1分子シークエンサーの研究紹介では、物理・化学的な手法と情報科学的な手法の融合が持つ大きな可能性について、古川氏による多孔性金属錯体の研究紹介では、共同研究を基盤とした材料と生物学の融合領域への挑戦について、それぞれ語って頂きました。本号にご寄稿下さった全ての執筆者の皆さんに心より御礼を申し上げます。

次号 (No.48) は、井原さんのご担当により、2015年6月頃の発行を予定しております。より充実した内容に向けて、皆様からの建設的なご意見、ご提案、フィードバックをお待ちしております。下記編集委員までご連絡をいただければ幸いです。

2015年（平成27年）2月1日

生命化学研究レター編集委員

第47号編集担当：大神田 淳子
京都大学、johkanda@scl.kyoto-u.ac.jp

井原 敏博
熊本大学、toshi@chem.kumamoto-u.ac.jp

松浦 和則
鳥取大学、ma2ra-k@chem.tottori-u.ac.jp