



「生きている」仕組みをひも解く。

い き も ん
IKIMON
TIMES

vol.06
2021 WINTER

理化学研究所
生命機能科学研究センター

BDR 最近の研究成果

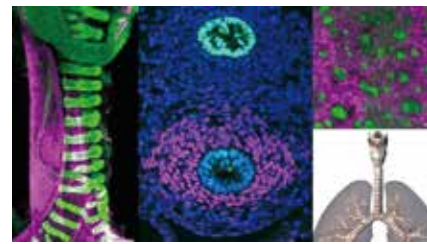
2020年8月から2020年11月までのプレスリリースと論文ニュースからご紹介します。

01

呼吸器の発生をつかさどる
メカニズムの解明

気管は、呼吸の際に空気の通り道となる組織です。気管の先天性形成異常は、新生児の呼吸効率を著しく低下させます。したがって気管の正常な発生の仕組みを解明することは重要な課題です。岸本圭史研究員、古川(田村)可奈研究員、森本充チームリーダー(呼吸器形成研究チーム)、シンシナティ小児病院のアーロン・ゾーン教授らは、気管が胎児の中で出現するプロセスを明らかにし、培養皿上でマウスおよびヒトの気管組織を作製する方法を開発しました。これによって気管奇形などの生命を脅かす先天性の呼吸器疾患の病態の解明が期待されると同時に、治療の選択肢としてオルガノイドと呼ばれる臓器を模倣した3次元組織の開発にもつながると期待されます。

Kishimoto K, Furukawa KT, Luz-Madrigal A, et al. *Nat Commun* 11, 4159 (2020)

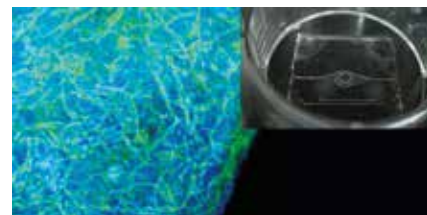


02

iPS細胞でヒト心臓の
機能を知る

近年、ヒト人工多能性幹細胞(iPS細胞)から得られた心筋細胞を用い、心臓病に対する再生医療や創薬への応用を試みる研究が進んでいます。升本英利研究員(呼吸器臨床橋渡しプログラム)らは、ヒトiPS細胞から誘導した心筋細胞や血管を含む細胞シート状の人工心臓組織の作製に成功しています。しかし、人工心臓組織のポンプとしての機能を測定する系はこれまで確立されていませんでした。今回、升本研究室のアブラティ・モシヤ研究員、集積バイオデバイス研究チームの田中陽チームリーダーらの共同研究グループは、ヒトiPS細胞から作製した三次元的なマイクロ心臓組織と、微細加工技術を用いて作製したマイクロ管路を組み合わせたことで「ハートオンチップ型マイクロデバイス」を開発し、これまでにない高感度な人工心臓の機能評価系を確立しました。

Abulaiti M, Yalikulon Y, Murata K, et al. *Sci Rep* 10, 19201 (2020)



03

皮膚の張力は皮膚の
構造と機能を制御する

私たちの皮膚は、細胞同士または細胞とコラーゲン線維などが引っ張りあうことによって生じる「張力均衡」によ

り、外部からの刺激に応答し、身体を保護する役割を果たしています。しかしながら、張力均衡を正しく評価する実験系はこれまでにない、十分な研究が行われていませんでした。辻孝チームリーダー(器官誘導研究チーム)らは、ロート製薬株式会社と共同で、培養皮膚細胞を用いて、横方向の張力を再現した改良型的人工皮膚を開発し、張力均衡が皮膚の構造や機能に密接に関与していることを明らかにしました。この人工皮膚は、皮膚の微細な生理機能の詳細な解析を可能にし、疾患や老化による皮膚機能低下に対する新しい治療法の開発に貢献するとともに、医薬品ならびにヘルスケア製品の開発における動物実験の代替になることが期待されます。

Kimura S, Tsuchiya A, Ogawa M, et al. *Commun Biol* 3, 637 (2020)

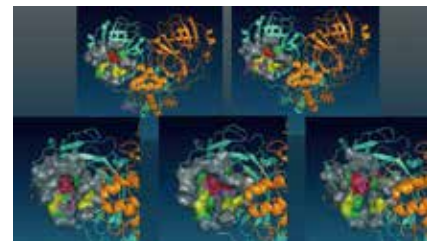


04

新型コロナウイルスタンパク質の
柔らかい構造

新型コロナウイルスのメインプロテアーゼはヒト免疫不全ウイルス(HIV)のプロテアーゼと類似していることから、既存のHIVプロテアーゼ阻害薬を新型コロナウイルス感染症の治療に応用することが期待されています。小松輝久研究員、沖本憲明上級研究員、泰地真弘人チームリーダー(計算分子設計研究チーム)らは、独自に開発した分子動力学シミュレーション専用スーパーコンピュータMDGRAPE-4を用い、新型コロナウイルスのメインプロテアーゼと7種類のHIVプロテアーゼ阻害薬が結合する過程の分子動力学シミュレーションを行い、阻害薬と標的タンパク質の動的な結合を調べました。今後のウイルスタンパク質をターゲットとした薬分子開発の基礎的データになると考えられます。

Komatsu Y, Okimoto N, Koyama YM, et al. *Sci Rep* 10, 16986 (2020)



05

細胞内ゲートを閉ざす
構造平衡の崩れ

カリウムイオン(K⁺)チャンネルは、細胞膜上のイオンの出入り口になるタンパク質です。さまざまな刺激に応じて、開いたり閉じたりして、K⁺の透過量を制御します。K⁺チャンネルの変異により、K⁺の透過量が低下すると、さまざまな疾病を引き起こすことが知られています。しかし、

こうした変異体と野生型との立体構造の違いはわずかで、これまでのX線結晶構造解析では、なぜK⁺の透過量が低下するのかを説明することはできていませんでした。嶋田一夫チームリーダー(生体分子動的構造研究チーム)らは核磁気共鳴(NMR)法を用いて、変異によるK⁺チャンネルの動的構造への影響を調べました。その結果、特定の変異がK⁺チャンネルの「開閉」の構造平衡を閉じた状態へと傾かせ、立体構造自体に大きな異常がないにもかかわらず、K⁺透過活性を低下させていることを明らかにしました。

Iwahashi Y, Toyama Y, Imai S, et al. *Nat Commun* 11, 5168 (2020)

06

インフォマティクス初心者でも
1細胞全ゲノムDNA解析が可能に

これまで、1細胞レベルでゲノムDNA複製の真の姿を捉えることは困難でしたが、三浦尚研究員、高橋沙央里研究員、平谷伊智朗チームリーダー(発生エピジェネティクス研究チーム)らは独自の1細胞全ゲノムDNA複製解析法「scRepli-seq」を開発し、ゲノムDNAが複製されていく様子を1細胞レベルで解析可能にしました。さらにこの方法によってクロマチン高次構造の変化の推定や、染色体上の変異や染色体異常の検出もできることを示してきました。今回、三浦らは、scRepli-seq法を多くの研究者に広く使ってもらうために実験と解析に必要な全てのノウハウを論文にまとめて公開しました。

Miura H, Takahashi S, Shibata T, et al. *Nat Protoc* 15, 4058-4100 (2020)

07

ロボットによる微生物の
大規模進化実験

さまざまな抗生物質に耐性を持つ病原菌である多剤耐性菌の出現が世界的な問題になっています。耐性菌は、突然変異などにより薬剤に適応した病原菌が選択される、いわゆるダーウィン進化によって出現すると考えられています。前田智也基礎科学特別研究員、古澤力チームリーダー(多階層生命動態研究チーム)らの共同研究チームは、ラボオートメーションを用いた進化実験ロボットを開発し、95種類の薬剤をそれぞれ添加した環境で、微生物の一種である大腸菌を植え継ぎ培養するという大規模な進化実験を行いました。さらに、一つの薬剤への耐性獲得により、他の薬剤への耐性がどのように変化したかを系統的に調べました。その結果、同時に耐性を獲得しにくい薬剤の組み合わせがあることを発見しました。今後、病原菌の耐性獲得を抑制する手法の開発に貢献すると期待できます。

Maeda T, Iwasawa J, Kotani H, et al. *Nat Commun* 11, 5970 (2020)



高校生のわたしたちが
取材しました。



Vol.6

研究者に
ズームイン

ナノバイオプローブ研究チーム
チームリーダー
神 隆

(じん・たかし) 青森市出身。博士号取得後、北海道大学や大阪大学を経て、2011年から理研。細胞の中を可視化するためのツールを数々開発してきたが、最近では細胞を生きたまま非侵襲的に観察するための手法の開発に取り組んでいる。青色の量子ドットを作り出せる凄腕の持ち主。

今や、日本では2人に1人が生涯で一度はがんにかかります。また、日本の死亡者の3人に1人はがんが原因で亡くなっています。神隆さんの研究室では、細胞内での分子の動きや組織内での細胞の動きを可視化するための光る超微粒子の開発や、がん細胞の早期検出に向けた研究など、現代社会において、最先端かつとても重要な研究を行っていることから、興味を持ち、お話を伺いました。

他の研究者にもズームイン



筑波大学附属
駒場高等学校
関西地域研究28班
のみなさん

低エネルギーの光で体の中をみる

Q どのような研究をされていますか？

A 生きている生物のからだの中の細胞の状態を見る「イメージング」という研究を行っています。例えば、超初期のがんを検出することです。現在イメージングに使用されているX線は非常に波長が短い光で、からだを通り抜けることができるので、からだの中を観察することができます。一方、普段光と聞いて思い浮かべる可視光はX線よりも波長が長く、からだの外で細胞自体を見るのには十分です。しかし、可視光は体を通り抜けられないことから、体内にあるがん細胞を見ることが難しいです。よって、可視光よりも少し波長の長い近赤外光というものを使って生体を可視化しようとしています。

Q 現在、がんの検出に使われているX線などによるイメージングの問題点と、長波長の光を利用する利点は何なのでしょうか？

A X線などを使用する場合の現状の問題には、主には解像度が良くない点や、非常にエネルギーが大きくて細胞を傷つけてしまう可能性があるため、長時間の観察や詳細な観察などが難しい点などがあります。その一方で、長波長の光を使用する場合には、解像度が改良されるのみならず、放出されるエネルギーが微小であることから、長時間の観察や詳細な観察ができます。

Q 体の中のがん細胞をどうやって可視化していくのでしょうか？

A 理想はがん細胞が勝手に光ってくれればいいんですが、実際にはそのようなことは起こらないので、がん細胞に特異的に集まるような蛍光プローブ(プローブとは物質を検出したり、場所を探ったりするた

めの道具をいう)を人の体内に入れることで、外から光を当てたときに、がん細胞だけを光らせることができるようになります。しかし、そのためには非常に発光の良い蛍光材料が必要になってきますが、なかなか良いものがないのが現状です。基礎研究用には半導体のナノ粒子(量子ドット)というものを使っています。これは有機色素の数百倍は明るいという優れものです。しかし、現状では量子ドットには公害の原因として知られているカドミウムや、量を多く摂取すると有害なセレンウムなどが含まれているため、残念ながら人体には使えません。

Q 蛍光プローブとしてどのようなものを使っているのですか？

A 私達が研究で用いる近赤外の光を放出する蛍光プローブは市販されていないので、自分たちで用意する必要があります。そこで私達は硫化鉛(PbS)量子ドットというものを開発しました。これは従来の蛍光プローブと比べて、輝度も10倍は大きく、サイズも5~10nm程度(タンパク質と同程度の大きさ)とかなり小さくなっています。また、このPbS量子ドットを大量に合成する方法も開発し、ある程度価格を抑えられるようになりました。

Q 臨床にむけた動きなどはどのようなものがありますか？

A 動物実験ではマウスの血管やリンパ管を高分解能で見ることができています。マウスに量子ドットを注射して、それが血管を駆け巡っている間に量子ドットに光を当てています。光を当てると、量子ドットはより波長の長い光を出します。それを近赤外線バージョンのデジカメで観察するということです。しかし、ヒトでの研究はまだなされていません。

(インタビューを終えて)

取材をお願いした段階では、本当に光でX線などの代用などができるのだろうか?理想論に過ぎないのではないかと疑問の念もありましたが、取材で実物の量子ドットをみせてもらうことによって、今まで想像していたよりも、はるかに実用化に近づいていたことがわかりました。

また、光化学といっても、これまでラジカル反応や鎖式炭化水素の置換反応などといった高エネルギーの紫外線が関与する事象を中心に学んできた私達にとっては、波長が長く低エネルギーである赤外線を活用した研究に関して知見を深められたことは、とても新鮮で有意義な体験でした。短絡的にツールの威力が利便性、活用できる可能性に比例すると考えるのではなく、「低エネルギーであるということは人体への影響は少ない」というように、各ツールの性質とその活用方法は表裏一体であることを意識しながら研究していく姿勢を、今後理系の教科を学んでいく私達も貪欲に取り入れていくべきだと思います。

(取材・執筆 長沼 慶、高瀬 慎也、小笠原 永輝、田口 優太、梶原 瞭、辻田 悠希)

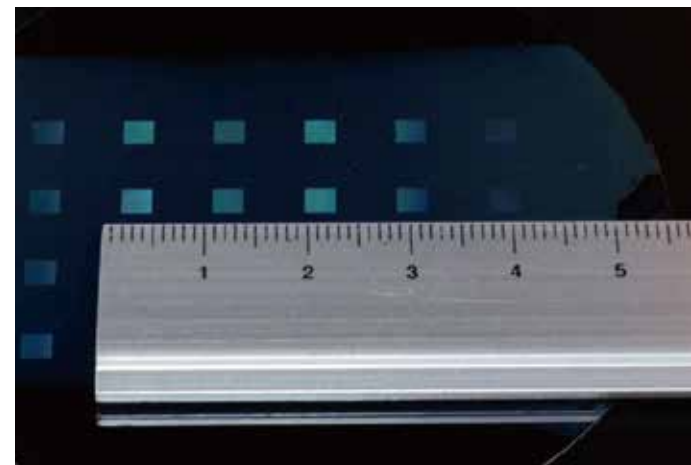
写真で訪ねる BDR

多彩な研究成果を生み出す機器や装置、研究者のお気に入り風景など、神戸・大阪・横浜・広島各地のBDRスポットを誌上公開します。

超微細流路生成装置 (大阪大学・生命システム棟)

ナノメートルサイズの流路を組み込んだ「微細加工デバイス」を使ってみませんか。

電子ビームで微細なパターンを描画する装置。レジスト(電子ビームや光に反応する膜)でコートした基板に回路図を描く半導体加工技術(リソグラフィ)を、生命科学に応用しました。部屋の照明は、レジストに影響しない「イエローライト」となっています。



▲大腸菌を1匹ずつ培養する微細構造体を作るための微細加工デバイス。1mm²あたり約6万5千部屋の「大腸菌カプセルホテル」をアガロース表面に刻むことができます。



▲大阪大学吹田キャンパスの生命システム棟。「微細加工デバイスサービス」を提供する集積バイオデバイス研究チームを含め、BDRの3チームが活動しています。

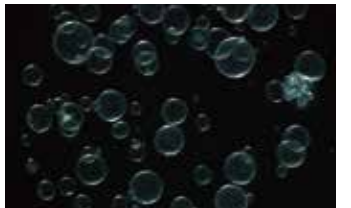
Peek-a-LABoo

BDRに設置されている企業との連携センターの一つ、「理研BDR-ダイキン工業連携センター」では、空調システムメーカーであるダイキン工業株式会社と、人の疲労について研究するBDRの研究者がそれぞれの知見や技術を提供しあって、疲労を軽減する快適で健康な空間、「抗疲労空間」の実現に向けた共同研究を進めています。今日は、同連携センターの水野 敬ユニットリーダー(健康指標ユニット;写真右)と渡辺 恭良ユニットリーダー(健康ソリューションユニット、連携センター長兼任;写真左)に、連携センターでの研究活動について聞きました!

理研BDR-ダイキン工業連携センター



表紙はこれ!



ふわふわしゃぼんだま? 実は...

これは培養皿でマウス肺幹細胞を培養して作られた3次元の肺オルガノイド(臓器)。肺胞を構成するいろいろな細胞を作り出すことができます。

◎画像提供:呼吸器形成研究チーム

いきもんタイムズ vol.06

発行日/2021年1月4日
発行者/理化学研究所
生命機能科学研究センター (RIKEN BDR)
神戸市中央区港島南町2-2-3
E-mail: bdr-riken@ml.riken.jp
<https://www.bdr.riken.jp/>
記事中の表記は原則発表当時のものです



BDRについて、もっと詳しい情報は



連携センターではどのような研究活動を行っていますか。

私たちは、「抗疲労空間」の実現に向けて、まず温度差などの環境の変化とヒトの疲労との関係を調べています。例えば、日常生活で温度差が大きい場所を行き来すると、気温変化に体が適応しようと自律神経系に負担がかかり、疲労もつながることが知られています。従来の研究では、快適さなどの主観的な尺度によって空間の温度や湿度の影響が評価されてきましたが、私たちの研究では心理的評価だけではなく、自律神経系や作業効率の測定結果を評価に加えることで、温度や湿度といった環境要因が健康や疲労に与える影響を明らかにすることを目指しています。



どのように研究を行っているのでしょうか?

私たちはこの研究のために、温度は0.1℃単位、湿度は1%単位で細かく制御できる試験施設を、理研の融合連携イノベーション推進棟(神戸市)内に設置しました。例えば、夏の職場空間の温度や湿度がヒトの疲労度や作業効率に与える影響を調べるために、さまざまな温度・湿度の組み合わせを12種類設定し、被験者にはランダムに6種類の空間で集中力を必要とする作業に取り組んでももらいました。各空間での作業効率と心理的な評価を測ると同時に、被験者に装着していた計測装置からは心拍変動のデータなどを収集することで、被験者の健康状態や疲労の度合いを複合的に分析することに成功しました。夏の職場空間で、28℃でも、湿度を下げると疲労の軽減にも有効だと実証したことを、2020年5月にダイキン工業からのプレスリリースで発表しました^{*1}。今後はこの施設を使って、空気の流れや香り、換気回数などの他の環境要因が健康状態に与える影響についても研究を進めていく予定です。

*1 「室温28℃でも湿度を下げれば疲労軽減に有効であることを実証」(2020年5月28日発表)
<https://www.daikin.co.jp/press/2020/20200528/>



ダイキン工業との連携で何か大事にしていることはありますか?

いわゆる委託研究のようにならないことを心がけています。可能な限り、ダイキン工業の研究者には実際に研究室に来てもらい、理研内で研究に取り組んでもらうことで、自分たちの研究室だけではなく、理研でどのように研究が進められているかを直接見て学んでほしいと考えています。企業の研究者が、理研での学びと経験を通じて新たなスキルを身につけることができれば、長期的にみて企業にとってもプラスになると思います。



コラムの全文や他のPeek-a-LABooはこちらから