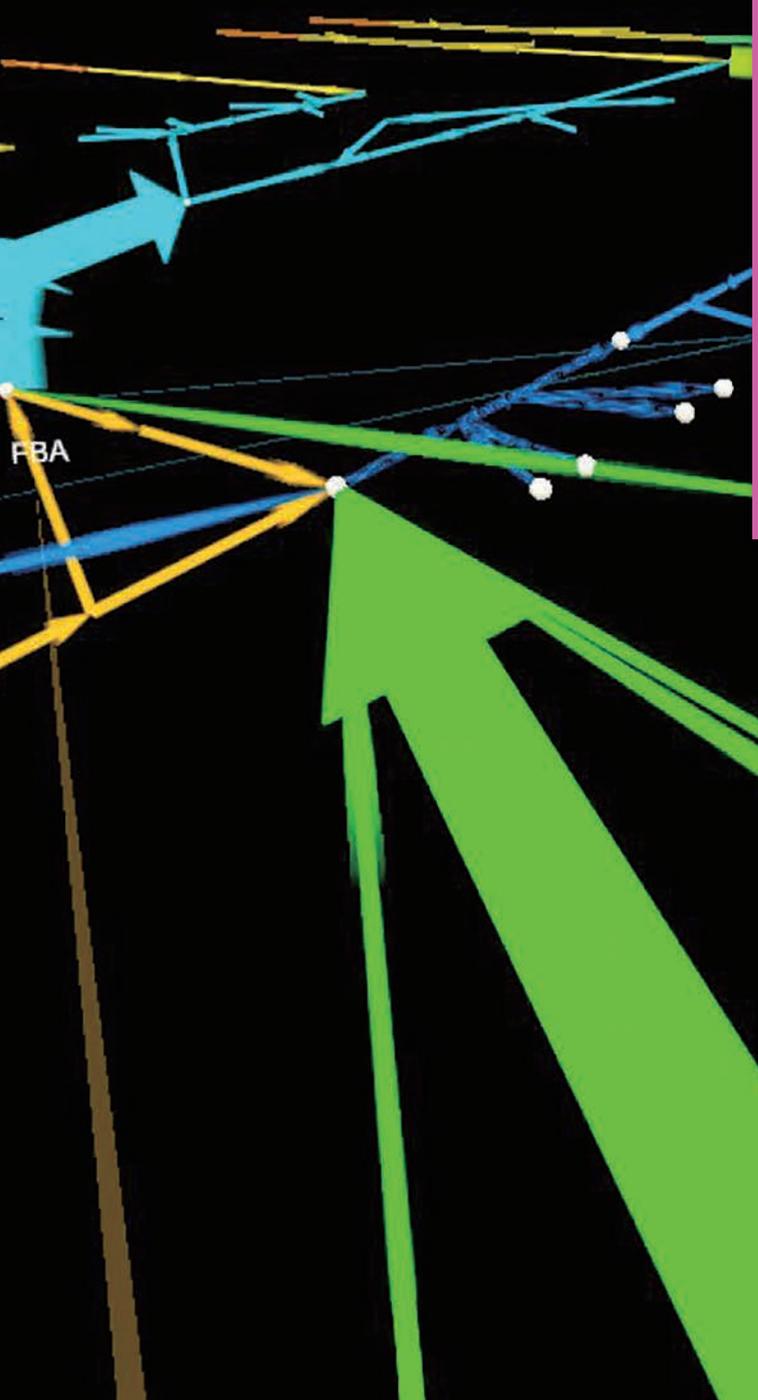


理化学研究所  
生命機能科学研究センター

「生きている」仕組みをひも解く。

# いきもん IKIMON TIMES

vol. 16  
2024 SUMMER



いきもんタイムズを  
webで読む▶



BDRの研究

ネホリハホリ

## 奈良高専卒です！

**薬師寺(薬)** ▶ いきなりですが、どんな研究をしているんですか？

**芝井(芝)** ▶ 今所属している古澤研での研究は、大きく分けて細菌を研究室の中で進化させる実験と、その実験の自動化という二つの方向性があります。僕はどちらかというと自動化に特化した研究をしています。

**薬** ▶ ジャあバックグラウンドは生物ではなく、自動化？

**芝** ▶ 実は、ロボットの勉強を奈良高専でずっとやってたんです。

高専は5年間ですが、その後専攻科に進んでさらに2年いたので、実質大学4年の年齢まで高専にいて、修士からは細菌の研究をやって、博士号を取得してから理研に来ました。そういう経緯もあって、今は細菌の実験進化のロボットによる自動化をメインの仕事としてやっています。

## 細菌の実験進化とは？

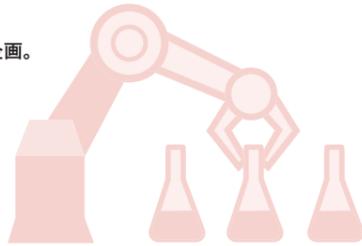
**薬** ▶ 細菌の実験進化というのは、どういう実験なんですか？

**芝** ▶ 「薬剤耐性菌」って聞いたことありますか？「薬剤耐性」というのは、抗生物質が効かないように細菌が強

ヤクジンが、毎回研究者にネホリハホリ聞いて回る連載企画。

# 実験自動化に大切なこと。

今回お話を伺った芝井さんは、実験進化や実験自動化を研究している研究室の方。以前同じ研究室の内田さんにはメダカのお話を伺いましたが、今回は打って変わってエンジニアリング気質の方らしい…どんな方なのかネホリハホリしてきました。



くなっていくことです。ヒトから見ると抗生物質をやっつけられないので非常に厄介な存在ですが、実験的にはどうやって環境に適応して生き残れるような進化が起きたのかを知る上で重要です。

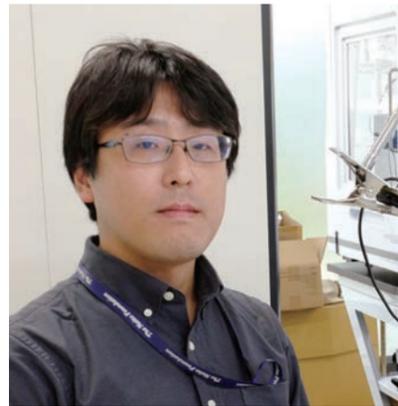
最近ではスーパー薬剤耐性菌というありとあらゆる抗生物質が効かない細菌も出てきているんですが、そういうものへの進化がどうやって起こるのかがわかれば、薬剤耐性を持ちにくい抗生物質の使い方もわかっていけるかもしれません。

僕の実験は、この薬剤にはこのくらい強くしたい、こっこの薬剤にはこれくらい、とあらかじめ目標となる耐性の強さを複数の薬剤に対して決めておいて、複数種類の薬剤を同時に細菌に投与して細菌の進化を狙った方向に制御することができないかを試しています。

**薬** ▶ どうやって進化を制御するんですか？

**芝** ▶ 抗生物質をかけるとほとんどの細菌はもちろん死んでしまいますが、たまたまその薬剤にちょっと強い細菌が生き残るので、それを選抜して、また薬剤をかけて、生き残ったのを選抜して、ということを繰り返すと、その薬剤に強い細菌に進化していきます。

1つの薬剤耐性だけなら低い濃度から培養を始めて徐々に濃くしていけばいいんですが、薬剤が3つあるとそれぞれの濃度のバランスとか、組み合わせが無制限にあります。その無限の濃度の組み合わせの中から、細菌が効率的に進化できるものを実験的に見出すことが必要になります。イメージでは3種類すべての薬剤に対して同程度に徐々に強くなっていく進化が一番早くて効



芝井 厚 さん

(しばい・あつし) 理化学研究所生命機能科学研究センター 多階層生命動態研究チーム 基礎科学特別研究員

奈良工業高等専門学校でロボット工学を学んだ後、大阪大学大学院へ進学し博士号を取得。装置を作る、制御プログラムを書くことを得意としているが、究極的にはタンクに必要なものを入れれば所望の細胞や臓器ができるSFに出てきそうな装置を作ることを夢見て研究に邁進している。



薬師寺 秀樹

(やくしじ・ひでき) 理研OBで、現在は神戸を中心に活動する事業開発人。分析化学、光学、バイオテクノロジー、ITなど幅広いバックグラウンドを持つ。理研をはじめとするアカデミアの技術・アイデアを事業にするため、アイデアを共有する場の開催から、資金調達、事業戦略立案など、さまざまな活動を行っている。

率がいいように思うんですが、実際にやってみるとまず1つの薬剤耐性を獲得して、その後他の2つの耐性を獲得するような、一見回りくどい進化の道りが一番効率よく、一番目標とする強さに近づいていくことがわかります。

## やはり自動化はすごい

**薬** ▶ どのくらいの時間で進化が完成するんですか？

**芝** ▶ 人間がだいたい20年で1世代なのに対して、細菌だとだいたい20分で分裂できるので、1ヶ月で2,000世代くらいになるかな。その間、毎日、毎時間、分裂するので、土曜日と日曜日も関係なく植え継ぎをしないといけないんです。しかも、僕らの実験系だとさっき言った無限にある薬剤濃度の組み合わせの中から複数の条件を選んで進化させているので、常に300系統くらいを維持しています。そうすると同時にやらないといけない作業の量がめちゃくちゃ多くなるんです。さらに、その時に系統ごとごとに扱う液量が違うから、ピペットの液量設定を毎回やらないといけない。

**薬** ▶ あのダイヤルをくるくる回す設定を1回の作業で1,000回くらいやらないといけないってことか！それはもう、手ではやってられないですね…。

**芝** ▶ だから自動化が必要になるんです。しかも「前の濃度がこうだったから、次はこの濃度で」みたいな計算も必要なんです。全系統の、全薬剤に対して。

**薬** ▶ 人がやると間違える気がしますね。

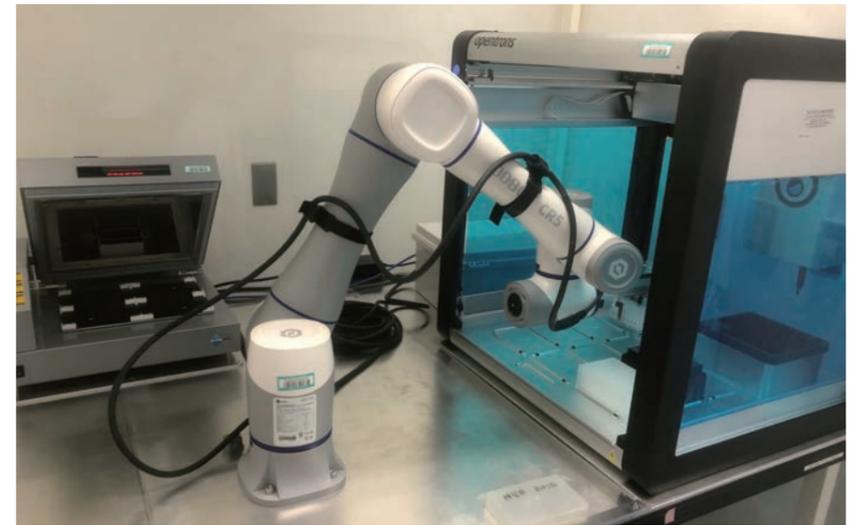
**芝** ▶ 実験に使っていた分注ロボットに元々付属しているソフトウェアの中に、スクリプトを書き込めるところがあることに気がついたので、そこに濃度を計算して分注する液量に反映させる長い長いプログラムを書き込みました。一度やってしまえばあとは楽で、今はその設定作業自体もだいぶ省力化できましたし、1,000回ダイヤルを回す作業からも解放されました。

**薬** ▶ やっぱり自動化やロボってすごいですね。

## 工夫すればもっとフレキシブルにできる

**芝** ▶ 正直にいうと、生物学でよくある自動化研究って、自動化研究と言えるのか?とも思うんです。買ってきたものを繋げて、メーカーの提供してくれたやり方で動かす、ということもちゃんと使いこなせるようにするには大変なんですけど、せっかく高専出身なので気楽にいろいろ作ったり開発したりする方は僕はやっていきたいと思っています。大学院の時の研究テーマが細菌と突然変異の関係だったんです。そのために延々と細菌に紫外線を当て続ける作業をやらなくちゃいけなくなりました。細菌に餌をあげる、培地を変える、植え継ぐ、紫外線を当てる、これの繰り返しです。最初の1年は、こういうのも経験かなと思って、ひたすらやってたんです。1週間でプレート500枚やる。1日12、3時間、土日はずっと実験。そんな感じの生活でした。

とはいえ、やっていることはとっても単純なんです。だから自動化できるな、と思って2年目に入ったら全部自動でやる装置を作りました。必要なのはUVランプと、培養液の濁度を測るための可視光LEDと光量を測る検出器



だけ。UVのLEDは1~2万円くらいしますが、可視光LEDと検出器は300円くらいで手に入ります。試験管を差すケースは最初は使い終わったスティックのりでした。サイズがぴったりなんです。最終的には3Dプリンターで作りましたけど。制御はオープンソースの電子工作用プラットフォームでやりました。この装置、市販の分光光度計より濁度の測定精度が良かったんです。自腹でその辺で買った部品を組んで作った装置が、です。生物実験に使われる自動化のロボや機械は、1台数千万円することも珍しくないんです。その上、いろいろと課題があります。例えば、振盪培養機はずっと揺らしていないといけないわけですから。稼働部が多いとやっぱりそこが消耗して壊れます。しかも自動化する目的は大量のサンプルを扱うことなので、一台で100枚もプレートを揺らせます！みたいな装置が壊れると一気に100枚分の実験がダメになってしまう。さらに故障を修理する間にできない実験も膨大な数になる。

なので、自分で自動化するときは、小さい装置も作ってます。(上写真)プレート数枚だけを小さなロボでハンドルするくらいの。これなら、むしろ単純すぎて壊れないんですよ。しかも同じものをたくさん並べておけば結局は同じ大容量のサンプルを扱えます。こういった工夫も、自分で考えてやっていくのがおもしろいと思いますね。

## すべての選択肢を排除しない

**薬** ▶ 工学系の高専卒でバイオ分野にいたのは、どんなモチベーションで研究をしているんですか？

**芝** ▶ バイオロジ-とロボットを繋ぐことを盛り上げていきたいな、と思っています。とはいえ、人間の性能というのもちゃんと認識していたと思っています。高専にはプログラミングコンテストというイベントが毎年あるんですけど、10年くらい前の大会で、サイズの違うサイコロがたくさん山積みになっている画像からサイコロの数を数えるというお題が出ました。プログラミングのコンテストなので、当然、普通の画像処理がベースになるはずでした。ところが、1位と3位になった高専は、なんと人の手でカウントしていたんです。

**薬** ▶ それってズルじゃないんですか!?

**芝** ▶ おもしろいことに、この出来事を振り返るレポートによると1位の高専のチームは「画像処理によるカウントも試したところ、人力の性能を超えられなかった」とコメントしています。そして、このレポートを書いたチームは「1つの手法の精度を向上させようとギリギリまでプログラミングをして、他の手法を比較する余裕がなかった。人力によるカウントがルールで認められている以上、試すべきだった」ことを敗因としてあげています。確かに、ルール上「手でカウントしてはいけない」とは書いていないんです。これをどう解釈するかで自動化を考える上でのスタンスが変わってくると思うんです。「やってはいけないこと」でなければ、なんでもいろいろチャレンジしてみるべきだし、でもよくよく考えると自動化でないほうがいい場合もやはりあるので、自動化すごい、ロボットすごい、だけではなくて、人間がやるという選択肢も排除せずに柔軟に考えていきたいです。



自分の工夫次第でもっといろいろできる。色々チャレンジしてみるべし。

## 編集後記

高専のお話やロボコンのお話など、普段のネホリハホリでは聞いてこなかった分野のさまざまなトピックがあり、原稿に書いた3倍くらいのお話を聞きました。バックグラウンドが違うと、もの見え方が違うんだなあと感じました。

01

遺伝子改変技術を  
ソメワケササクレヤモリでも利用可能に

近年、脊椎動物の進化や生物多様性の研究における哺乳類の比較対象として、これまでの鳥類に加え、爬虫類に注目が集まっています。生体モデル開発チームの阿部高也 技師と清成寛チームリーダーらは、CRISPR/Cas9システムを用いてソメワケササクレヤモリの未受精卵の遺伝子を改変することに成功しました。この技術により、爬虫類と哺乳類との比較研究がさらに加速すると考えられます。

Abe T, Kaneko M, Kiyonari H. *Dev Biol* 497, 26-32 (2023)



02

管を支える細胞骨格の作り方

培養細胞から人工血管などの管状組織を試験管内で作り出し医療に役立てるためには、生体内でいかに管状組織が自己組織的に形成されているのかの理解が必要です。形態形成シグナル研究チームの関根清薫 学振特別研究員RPD (研究当時)、林茂生チームリーダー、フジカルバイオロジー研究チームの多羅間充輔 基礎科学特別研究員 (研究当時)、柴田達夫チームリーダーらは、細胞骨格を構成するアクチンが、ナノスケールの集合体(ナノクラスター)を形成し、それらが融合することで管状組織を支えるリング状の細胞骨格が作られることを発見しました。

Sekine S, Tarama M, Wada H, et al. *Nat Commun* 15, 464 (2024)



03

ガラクトースバイオセンサーの開発

ガラクトースはグルコースとともにさまざまな生物の栄養源となっています。しかし細胞内のガラクトースを計測する方法が限られていることから、その代謝には不明点が多く残されています。動的恒常性研究チームのユサガン チームリーダー、ウールジャン・サクズル研修生らはショウジョウバエを個体モデルとして、細胞内のガラクトースのバイオセンサーを開発し、1細胞レベルでのガラクトースの計測を可能にしました。本研究は、糖尿病などの代謝疾患に対する新規薬剤スクリーニングなどの研究開発に波及効果があると期待されます。

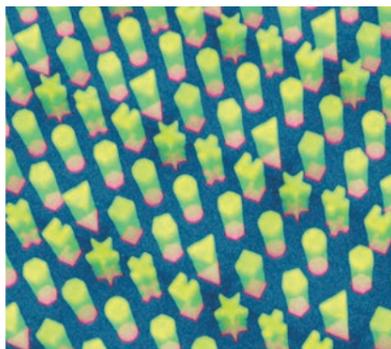
Sakizli U, Takano T, Yoo SK. *PLoS Biol* 22, e3002549 (2024)

04

さまざまな形やサイズの細胞骨格を  
人工生体膜上で作る

私たちの体を作る細胞は脂質でできた膜(細胞膜)で包まれていて、細胞膜はアクチンというタンパク質でできたメッシュ状や束状の裏打ち構造(細胞骨格)によって支えられています。細胞は状況に応じて細胞骨格の形を変えることで力を発生し動きます。構成的細胞生物学研究チームの山崎陽祐リサーチアソシエイト、宮崎牧人チームリーダーらはアクチンによる自発的な細胞骨格形成を空間的に制御できる技術を開発しました。本研究は、アクチンが担う細胞の運動や変形など基本的な生命機能の理解だけでなく、がん細胞の浸潤や転移など、アクチンに関わるさまざまな病気の原因の解明や治療法の開発への貢献が期待されます。

Yamazaki Y, Miyata Y, Morigaki K, Miyazaki M. *Nano Lett* 24, 1825-1834 (2024)



05

心臓移植のための治療から、  
回復のための治療へ

重症の心不全患者は植え込み型補助人工心臓を利用しながら心臓移植の機会を待つことがありますが、ドナーが少ないのが現状です。升本英利研究リーダー(臨床橋渡しプログラム心疾患iPS細胞治療研究)らは、心筋梗塞モデルマウスに補助人工心臓を装着し、分化誘導した細胞やポリマーから作成した人工心臓組織を移植すると、効率的に移植片が生着・増殖し、心筋の機能が回復することを示しました。この方法によって、ヒトでも移植に頼らず、心臓そのものを回復させられる可能性が示されました。

Heima D, Takeda M, Tabata Y, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg*, S0022-5223(23)01095-4 (2023)

06

抗てんかん薬が効く仕組みを解明

新しいタイプの抗てんかん薬として注目を集めるレベチラセタムとプリバラセタムは、神経細胞の膜タンパク質の一種SV2Aに作用します。タンパク質機能・構造研究チームの山形敦史 上級研究員、白水美香子チームリーダーらはSV2Aとレベチラセタムおよびプリバラセタムとの複合体の立体構造をクライオ電子顕微鏡を使って解析しました。これにより、抗てんかん薬がSV2Aに結合する仕組みが明らかとなり、プリバラセタムがレベチラセタムよりも高い薬効を示す構造的な理由も示されました。

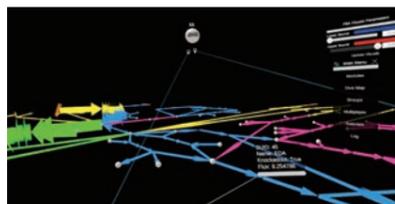
Yamagata A, Ito K, Suzuki T, et al. *Nat Commun* 15, 3027 (2024)

07

システム生物学のための  
メタバース活用法

細胞内の分子の複雑なネットワークを理解するためには多様な知識と技術が求められますが、専門分野の異なる複数の研究者が共同で一つのモデルを作り上げることは容易ではありません。バイオコンピューティング研究チームのエリオット・ジャコバン大学院生リサーチ・アソシエイト、海津一成 上級研究員、高橋恒一チームリーダーらは、VRデバイスを活用して仮想空間上で生体分子の代謝ネットワークをシミュレーションし、操作するためのソフトウェアを開発しました。本ソフトウェアは、複数の研究者が仮想空間上で協働しながらモデルを解析し、構築することを可能にします。

Jacopin E, Sakamoto Y, Nishida K, et al. *NPJ Syst Biol Appl* 10, 12 (2024)



08

腸内細菌が、腸の動きを活発にする

腸内細菌によって消化管の蠕動運動が活発になるということが知られています。しかし、どのような腸内細菌が、どのように消化管の運動を促進するのかについては未解明のままです。栄養応答研究チームの小幡史明チームリーダー、藤田有香 大学院生リサーチアソシエイトはショウジョウバエ腸内の乳酸菌が産生するアセチルコリンによって、腸の蠕動運動が活発になることを明らかにしました。

Fujita Y, Kosakamoto H, Obata F. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 379, 20230075 (2024)

09

組織をモジュール化して体外で再構築

薬の効果や安全性がマウスなどの動物を用いて確認されても、ヒトでは結果が異なることがあります。生体模倣システム理研白眉研究チームのイサベル・コウ特別研究員、萩原将也チームリーダーらは、ヒト細胞に由来する各組織をCUBE(立方体)型デバイスを用いてモジュール化し、作製した複数の組織モジュールを組み合わせることで、組織連関が表現可能な臓器チッププラットフォームを開発しました。本プラットフォームは薬剤スクリーニングにおける実験動物とヒトの種差の問題を解決し、非臨床試験における動物代替モデルとしての応用が期待できます。

Koh I, Hagiwara M. *Commun Biol* 7, 177 (2024)



4K 1GHz NMR装置  
(横浜キャンパス・西NMR棟)

超高磁場でタンパク質を観察



▲ 核磁気共鳴現象を利用して分子の構造を調べるNMR装置。液体ヘリウムで-269°C(4K)に冷却した超電導マグネットにより、円筒の中心部には23.5テスラ(プロトン共鳴周波数1.0GHzに相当)という強い静磁場がかけられている。装置周囲の構造物や建物には、この磁場を乱さないように木材などの非磁性体を使用。



◀ 1GHz NMR装置に測定試料をセットする様子。試料管は気圧式輸送チューブで装置の上部に運ばれ、自動でマグネット内部に装填される。

▼ 900MHz NMR装置に組まれた木製の矢倉には、釘を使わない宮大工の技が活かされている。先端機器と伝統技術の組み合わせに、見学に来た高校生も興味津々。



# Peek-a-LAB<sup>oo</sup>

2023年4月に発足した生体模倣システム理研白眉研究チームのチームリーダー、萩原 将也博士に研究チームについて聞きました。

## 生体模倣システム理研白眉研究チーム



**Q** 理研でチームを持つ前は、どこでどのような研究をしていましたか？

**A** もともと生物よりメカをいじる方が好きで、工学の中でも機械工学をバックグラウンドに、自動車会社でトランスミッションを作ったり、博士課程ではマイクロロボットの開発をしたりしていました。ポストクのUCLAでも、新原理のマイクロ流体チップの開発をしたりと、研究としては人工物を相手にしていることの方が多かったです。その後、そういったモノづくりの技術を細胞培養に活用することで、いろいろとおもしろいことが見えてくることに気づき、大阪府立大学(現大阪公立大学)にて独立研究室をもち、マイクロ加工技術などを使って細胞が再現性高く行動する場を構築し、細胞がもつルールを明らかにしようと研究していました。

**Q** 理研ではどのような研究を目指していますか？

**A** からだの外で細胞から臓器を形成するための技術を確立することを目指しています。実際のからだの中においては様々な要因が複合的に絡み合いながらもいつも同じ形態へと発達していきます。この臓器形成における複雑な場を再構築し、細胞から臓器へと形成する過程を制御する技術を確立することが私にとって大きな目標です。臓器ごとに適した設計や工法を確立して場を作りこむことで、細胞を本来の形態・機能へとうまく誘導するための技術を構築していけるようにしたいと思っています。

**Q** チームはどのようなメンバーで構成されていますか？

**A** マレーシア、タイ、ベトナム、ミャンマーなど東南アジア系の方がほとんどです。基本的にはラボ内は英語でコミュニケーションを取り、ランチの際にはバラエティあるお弁当を各々が作って楽しくやっています。工学側からうちのチームに加わる人もいれば、生物側から入ってくる人もおり、お互いの不足分を補い合いながら研究を進めています。

**Q** チームの特徴を教えてください。

**A** 工学ならではのモノづくりの発想で、培養実験にある固定観念に囚われることなく新しい手法を提案していけるのが大きな強みです。実験においても、ないものは自分たちで作ることができるので、フットワークが軽く、様々な思いつきを試して形にしていけるのがいいところですね。

**Q** 今後どんな方にチームに加わって欲しいですか？

**A** Passionがある人がいいですね。自分がやっていることをおもしろいと思ってやっている人は、話を聞いてこちらにも楽しくなってきますし、自分が何もできない分野にどんどん飛び込んでいったこともあるからか、何ができるか以上に何故したいか、の方が気になります。

もっと知って！

# BDR

セミナーやシンポジウム、イベントなどのアウトリーチ活動を通じて、研究内容やその成果を伝えています。

## 活動報告 2024年2月～2024年4月

### 2つの国際会議にブースを出展

理研BDRは、ペンシルベニア州フィラデルフィアで2月10日から2月14日まで開催された第68回米国生物物理学会年会と、コロラド州デンバーで2月15日から17日まで開催された米国科学振興協会 (AAAS)の年会にて、BDRの知名度の向上と優秀な人材のリクルートにつなげるためのブース出展を行いました。



### 第5回中高生のためのオンライン特別授業を開催しました。

4月20日に第5回中高生のためのオンライン特別授業「顕微鏡で見る!調べる!細胞の世界」を開催しました。今回は理研BDRとポンベウ・ファブラ大学(スペイン)の合同シンポジウムが、スペイン・バルセロナで開催されたのに合わせ、大学の講義室をお借りして実施しました。お話ししたのは、理研BDRの岡田康志チームリーダーと藤原裕展チームリーダー。現地会場では終了後に参加者との歓談もありました。



### 3つのシンポジウムを主催しました

2月16日、理研神戸キャンパスで女性研究者の活躍を称えるシンポジウムを、2月20日と21日の両日に、理研横浜キャンパスで理研BDRと大阪大学蛋白質研究所(IPR)との第2回合同シンポジウム「Decoding Life's Complexity: Bridging Molecules to Cells」を、さらに3月4日から6日にかけて、RIKEN BDR Symposium 2024「Time across scales: development, homeostasis, and aging」を開催しました。



## 今後の予定

神戸キャンパスでは11月2日(土)に、横浜キャンパスでは11月16日(土)に、それぞれ2024年度の一般公開を開催します。オープンラボやワークショップなどたくさんの企画お待ちしております。詳細は決まり次第ウェブサイト等でお知らせします。

11月6日(水)～8日(金)に、理研BDR神戸キャンパスで、脊椎動物の発生と再生に注目するEMBO | COB workshop「Molecular mechanisms of developmental and regenerative biology」を共催します。参加登録締切は10月6日。

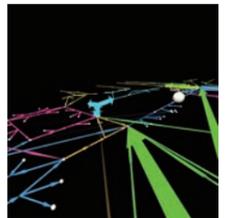


2025年3月3日(月)～5日(水)にBDRシンポジウム2025「Towards Redesigning Life Cycles」を、3月5日(水)～7日(金)に2025 RIKEN BDR-CuSTOM Joint Organoid Symposium「Integrated organoid science: Stem cells, Engineering, Medicine」を、それぞれ開催します。詳細は決まり次第ウェブサイト等でお知らせします。

このニュースレターについての簡単なアンケートにご協力ください。ご協力いただいた方の中から毎月抽選で3名にオリジナルグッズをお送りします。



表紙はこれ!



カーナビの画面!? 実は...

これは、細胞の中で起きている化学反応のネットワーク(代謝経路)を仮想現実で可視化したシミュレーションモデル。メタバースを活用することで、複数の研究者が仮想空間上で協働しながらモデルを解析し、構築することを可能にします。画像提供: バイオインテグレーション研究チーム

いきもんタイムズ vol.16 2024 SUMMER

発行日/2024年7月1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

