金属タンパク質を基盤とする人工酵素や人工光捕集系の開発

大洞 光司
OOHORA Koji
大阪大学大学院工学研究科 准教授

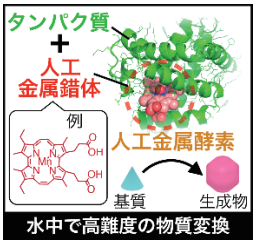


図1 人工金属酵素開発の概念図

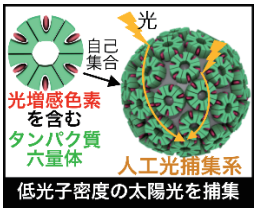


図2 人工光捕集系開発の概念図

持続可能な社会の実現において、高機能な生体高分子であるタンパク質の利用は欠かせません。我々の研究グループは、金属タンパク質、特にヘムタンパク質の化学的な改変により、革新的な触媒活性を示す人工酵素や太陽光を効率的に利用できる人工光合成系の開発およびタンパク質を基盤とする生体適合材料の開拓を目指しています。

具体的には、ヘムタンパク質のヘム（鉄ポルフィリン錯体）を適切な人工金属錯体に置換することで、アルカン類の水酸化等の難易度の高い反応に活性を示す人工金属酵素の開発に世界に先駆けて成功しました（図1）。また、集合化したヘムタンパク質を利用し、光増感色素を集積化することで、ヘムタンパク質が効率の良い人工光合成に不可欠な人工光捕集系として機能することを明らかにしました（図2）。これらは低環境負荷で高難度反応に対する触媒や、人工光合成技術の実用化に寄与すると期待されます。

キーワード
ヘムタンパク質、ポルフィリン、人工酵素、人工光捕集系

応用分野
天然炭素資源の有効利用、人工光合成、機能性材料

［研究の先に見据えるビジョン］ 人工光合成システム構築でエネルギー問題に貢献

ヘムタンパク質は、ヘム分子の多様な反応性に由来して、様々な機能性を発揮することから、新規触媒やバイオマテリアルの創製が期待されている物質です。我々が独自に開発した化学的改変は、非天然要素をタンパク質に導入する挑戦的な手法であり、今後も分野を開拓するポテンシャルを有しています。

我々の化学的アプローチにより得られるヘムタンパク質の高次光捕集系は、その調製の簡便さや汎用性の高さから、生体の天然構造にインスパイアされた革新的な人工光合成システム構築手法として期待できます。さらに独自の触媒系と組み合わせることで、昨今の世界的なエネルギー問題解決に大きく貢献できると考えています。

［参照情報］JST プレスリリースHP https://www.jst.go.jp/pr/announce/20171215-2/index.html

4Dマルチスケールライブイメージング

生きた細胞動態解析技術で治療に貢献

菊田 順一
KIKUTA Junichi
大阪大学大学院医学系研究科/
同 大学院生命機能研究科 准教授

骨は、常に新しく生まれ変わるダイナミックな臓器です。加齢や炎症などにより、古い骨を溶かす「破骨細胞」と新しい骨を造る「骨芽細胞」（図1）のバランスが崩れると、骨粗鬆症や関節リウマチなどの病気になります。これらの病気を治療する上で破骨細胞と骨芽細胞の動態や機能を正しく理解することが大変重要です。私たちは最先端のライブイメージング技術を駆使して、生きたままの骨の中の細胞を4次元で解析する手法を開発し、生体内で破骨細胞が骨を溶かす様子や、骨芽細胞と相互作用する様子を捉えることに成功しました（図2）。また最近は、炎症性の骨破壊の制御因子を同定し、この因子を標的とした治療が関節リウマチの症状を改善することを解明しています。このように、ライブイメージング技術で生命現象のありのままの姿を可視化することで、病態を制御するメカニズムを解明することが可能になります。

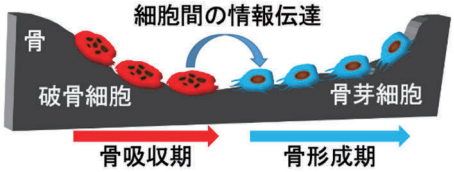


図1 骨リモデリングの概念図

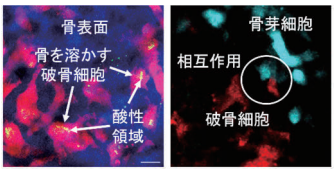


図2 生きたままの骨の内部のイメージング画像

キーワード
4次元マルチスケールイメージング、ライブイメージング

応用分野
骨の病気等に対する治療法開発、薬剤の薬効評価、個別化医療

［研究の先に見据えるビジョン］ 画期的な治療薬開発や個別化医療の実現

我が国の疾病において、いわゆる生活習慣病や老化に伴う疾患が大きな影響を与えるようになっています。健康寿命をさらに延ばしていくために、こうした疾患への対応とともに早期診断等の重要性も増しています。したがって、全身の様々な臓器で病気が生じている現場を解析し、病態を制御する分子メカニズムを解明することは、画期的な治療薬の開発につながり、将来の健康寿命延伸の一端を担うと考えられます。
さらに、ライブイメージング技術は病態解明だけではなく、既存あるいは開発中の薬剤の薬効もリアルタイムで評価できるため、患者さんごとの薬剤の使い分けなど個別化医療へも貢献できる可能性があります。

「熱」が生体に与える影響の解明

細胞レベルで熱を測り、制御する手法の開発

鈴木 団
SUZUKI Madoka
大阪大学蛋白質研究所 講師

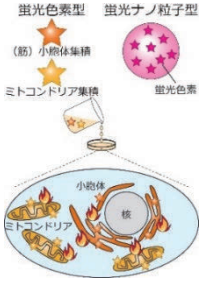


図1 細胞内部での利用を目的に開発している2種類のナノ温度計

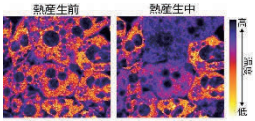


図2 褐色脂肪細胞の熱産生を示した蛍光顕微鏡画像（Kriszt, et al. (Sci. Rep., 2017, 7, 1383）の一部を改変して転載。
Copyright 2017 Nature Publishing Group）

様々な細胞の機能や病態化メカニズム解明への期待から、我々の研究グループは生物の積極的な熱産生に着目しています。そこで、熱産生を細胞内部の微小領域で計測できるナノ温度計の開発を、低分子化合物の蛍光色素や蛍光ナノ粒子を用いる手法として開発しています（図1）。また細胞の微小な熱産生を模倣し、熱に対する細胞の応答、あるいは細胞内の化学的・物理的過程の反応を検出する試みを並行して進めています。

具体的には、振りかけるだけで狙った小器官へ特異的に集まる低分子色素を開発し（図1）、体温調節に重要な褐色脂肪細胞が熱を放出する瞬間を、細胞レベルの解像度で動画として記録することに成功しました（図2）。また、細胞内の熱流束を決定する細胞内熱伝導率の計測も行っています。これらは抗肥満薬やがんの温熱療法の開発など、医療分野への応用が期待されます。

キーワード
ナノ温度計、1細胞熱力学、筋生理学、蛍光色素、熱シグナル

応用分野
抗肥満薬やがんの温熱療法の開発など、医療の診断・治療法

［研究の先に見据えるビジョン］ 熱収支のしくみに迫り、生物学の新たな扉を拓く

細胞内部では、1度の違いが化学反応の平衡やDNA、タンパク質の構造や機能に大きく影響します。生物が熱を効率的に使うしくみに迫ることは、生物学の新たな扉を拓くと考えています。そこで、温度計測と熱刺激の二本立てで研究を進めています。このうちナノ温度計には、温度以外の環境変化に影響されないこと（特異性）、狙った場所を計測できること（指向性）、高感度の3つが重要ですが、すべて満たすものはまだありません。我々は、3拍子揃ったナノ温度計を開発し、細胞のきわめて小さな領域で放出された熱が、細胞のかたちや運命の決定、組織形成にどう影響を与えているのかを解明し、医療応用を見据えた実践的な研究へ展開することを目指しています。

瞬きは「脳・心・社会」を映す鏡

瞬きの認知的・社会的機能とその社会応用

中野 珠実
NAKANO Tamami
大阪大学大学院生命機能研究科 准教授

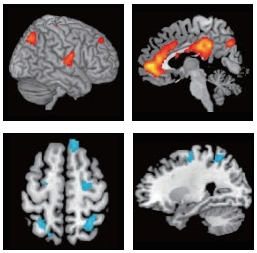


図1 瞬きに応じて活動が変化する脳領域
上段：瞬きに伴って活動が上昇した脳領域。安静時や内省をしているときなど内的な情報処理に関わる部位
下段：瞬きに伴って活動が減少した脳領域。自発的に外界に目を向ける注意の神経ネットワーク部位

コロナ禍の影響により、テレビ会議やオンライン授業などの機会が増え、対面と比べてコミュニケーションの質の低下が問題となっています。我々の研究により、無意識に行っている目の「瞬き」が、この問題解決へのヒントをもつことがわかってきました。

我々は、映像視聴時の人々の瞬きのタイミングの同期度を調べることで、映像に対する関心度の推定が可能であることを発見しました。興味深いことに、会話において話者と聞き手の瞬きも同期して発生しており、瞬きを介して他者と無意識に話の切れ目を共有し、相互理解や共感性を高めている可能性が考えられます。一方、瞬きのたびに脳の主要なネットワークの活動がリセットされることも明らかになりました（図1）。瞬きは、注意の切れ目で脳や身体の活動状態をリセットさせる役割や、コミュニケーションを円滑にするという社会的な役割をもつことが示唆されます。

キーワード
認知神経科学、自律神経、社会性、自閉症、コミュニケーション、注意

応用分野
「空気が読める」ロボット、関心度や快適空間の推定、映像のハイライトシーンの自動抽出

［研究の先に見据えるビジョン］ 瞬きの同期現象による感性評価とその社会応用

現在我々は、瞬き同期現象を利用して、社会実装を目指した研究も行っています。例えば映像や話題への人間の関心度を推定する「質的視聴率」システムや、映像に対する瞬き発生率を推定する人工知能による、人間の感性に基づくハイライトシーンの自動抽出システムの開発にも成功しました。また自然環境の中から「出来事のまとまり」を推定・表出することで、コミュニケーションの「間」を理解できる人工知能システムの開発も進行中です。今後は、人々の興味がどこにあるのかを的確に推測するシステムや、「空気が読める」ロボットの開発など、コロナ新時代により有用となるような社会応用に積極的に取り組んでいきたいと思います。

［参照情報］ 大阪大学ResOU https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2012/20121225_1

合成生態学の開拓に向けて

複合微生物群集の制御と利用

本田 孝祐
HONDA Kohsuke
大阪大学生物工学国際交流センター 教授

微生物を利用した化学品生産技術であるバイオプロセスは、持続型産業社会を構築するためのキーテクノロジーとして注目を集めています。これまでの研究では、遺伝子や酵素などの様々な生体分子を人為的に組みあわせ、天然には存在しない機能を有した微生物を育種することに取り組んできました（いわゆる合成生物生物学、図1左）。このような微生物を商業スケールで稼働させることにより、バイオ燃料などの多彩な化学品の発酵製造が可能です。同様の考え方に基づき、様々な微生物を人為的に組みあわせ、天然には存在しない機能を有した人工エコシステム（生態系）を創生し、ヒト腸内菌叢の改善や資源循環の促進などに資する新たなイノベーション、あるいはそれを達成するための学理や技術の構築（合成生態学、図1右）に取り組みたいと考えています。

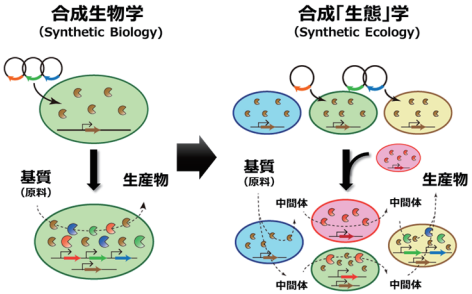


図1 合成生物学および合成生態学の概念図

キーワード
合成生物学、合成生態学、微生物群集

応用分野
廃棄物の二次資源化、CO_2削減、環境、腸内菌叢の改善、化学品生産

［研究の先に見据えるビジョン］ 合成生態学で幅広い分野にイノベーションを

微生物群集内の相互作用について知見を得た先の目標として、これらの相互作用を制御し、微生物群集が関わる各種物質変換プロセス（廃水・廃棄物処理、土壌改良、発酵食品生産等）を任意にコントロール可能な技術体系を実現したいと考えています。将来的に、医療・農業・工業といった幅広い産業分野にイノベーションをもたらすことが本研究の究極的な目標です。一例を挙げますと、微生物群集の制御により、有機性廃棄物の再資源化効率と廃棄物処理産業の経済効率を高め、わが国におけるCO_2排出量を年間30万トン削減することができます。この意味では、合成生態学はゲームチェンジングなテクノロジーと言えるのではないかと思います。

細胞内自己組織化の1分子イメージング

細胞動態の原理解明と予測方法の開発

松岡 里実
MATSUOKA Satomi
大阪大学大学院生命機能研究科 助教

細胞は、外部からの刺激がない環境でも、不規則に方向転換しながら運動する「自発性」を持っています。こうした細胞内自己組織化現象の解明は、生命機能発現の基本的な理解につながるため、大きな期待が寄せられています。我々は、1分子から1細胞への階層間ダイナミクス数理モデルの構築と、1分子粒度のシミュレーション法（図1）の開発を通じ、細胞の自己組織化の解明を目指しています。

具体的には、細胞の前後を決める分子の動きを解析し、細胞運動に方向性を与える酵素－基質システムの存在を明らかにすることで、運動する細胞の前後方向が決まる仕組みの一端を初めて解明しました（図2）。現在は、細胞運動を支配する進行波に注目し、高精度生細胞計測データに基づいて細胞動態を高い再現性で予測する方法の開発を進めています。これらは細胞運動の操作技術への応用や、がん細胞が浸潤、転移する仕組みの理解につながると期待されます。

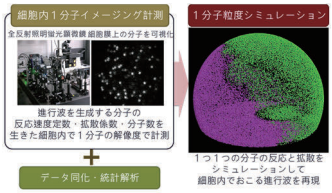


図1 1分子粒度シミュレーション法

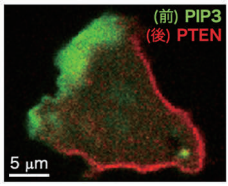


図2 自己組織化による細胞の前後決定

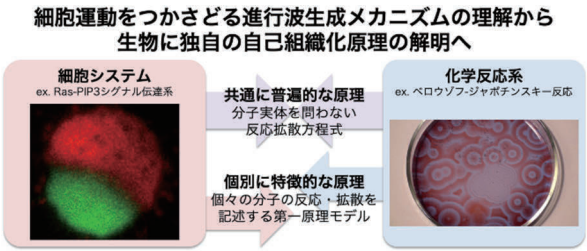
キーワード
1分子イメージング、自己組織化、細胞運動、1分子粒度シミュレーション

応用分野
細胞運動を操作する技術、がん細胞が浸潤、転移する仕組みの理解

［研究の先に見据えるビジョン］

自己組織化原理から生命現象の問いに向き合う

我々が独自に開発してきた1分子イメージングなどのイメージング計測技術と統計解析法に、情報科学的手法を組み合わせた新規の予測方法を用いることで、自己組織化原理の解明を目指します。



［参照情報］ 大阪大学ResOU https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2018/20181030_3

複数の細胞から三次元組織を構築：創薬支援、再生医療から培養肉へ

松崎 典弥
MATSUSAKI Michiya
大阪大学大学院工学研究科 教授

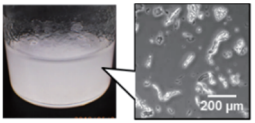


図1 コラーゲンマイクロファイバー水溶液（左）と顕微鏡写真（右）

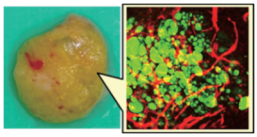


図2 マウス移植3ヶ月後の脂肪組織（左）と免疫染色写真。緑は脂肪細胞、赤は毛細血管を示す

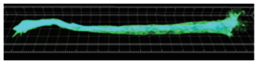


図3 ウシ細胞を用いて作成した1.5cmの筋線維組織の免疫染色写真

近年のiPS細胞研究の進展により、さまざまな細胞が作れるようになりましたが、細胞とタンパク質の複雑な三次元構造体である組織・臓器の再現はまだまだ困難です。ヒト三次元組織を作製できれば、薬や医療機器の効果判定や安全性評価のヒト予測が可能になると期待されています。

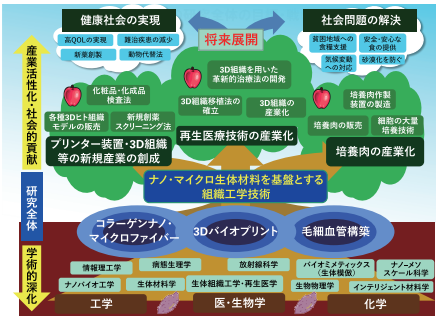
生体の実質組織は毛細血管や毛細リンパ管、免疫細胞、脂肪細胞が存在する重要な組織ですが、再現は困難でした。我々は、実質組織の緻密なコラーゲン線維構造を再現するため、コラーゲンナノ・マイクロファイバーを作製し、毛細血管や脂肪細胞を有する実質組織の再現に初めて成功しました。また、この組織工学技術を用いて血液脳関門（BBB）モデルやがんモデルを作製し、薬効・毒性試験への応用を検討しています。さらに、ウシの細胞を用いて筋組織や脂肪組織を構築することで、人工的に作製した食肉（培養肉）へ展開しています。

キーワード
生体材料、組織工学、ナノ・マイクロ技術、3Dバイオプリント

応用分野
人工臓器、創薬、再生医療、培養肉

［研究の先に見据えるビジョン］ 安心・安全な健康社会に貢献する新規産業創出

再生医療技術や創薬スクリーニング、3Dバイオプリント、培養肉作製装置などに代表される研究が、日本の新しい産業技術となり、健康社会の実現や社会問題の解決だけでなく、基礎学問の深化が期待されます。



生きた細胞分子を可視化するための ナノバイオ顕微鏡の開発

山下 隼人
YAMASHITA Hayato
大阪大学大学院基礎工学研究科 助教

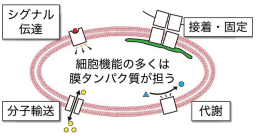


図1 細胞膜タンパク質を網羅的に可視化できれば、個々の細胞の機能・個性の理解が格段に進む

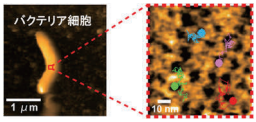


図2 高速原子間力顕微鏡（高速AFM）は細胞膜タンパク質分子を直接イメージングできる

細胞が機能し、環境と相互に作用するためには、細胞を覆う細胞膜中の膜タンパク質分子の働きが欠かせません。このため、生きた細胞上で膜タンパク質の構造と動態を同時に可視化することができれば、細胞の機能や個性の理解は格段に進むと期待が寄せられています（図1）。我々の研究グループは、これらの可視化に有望な、高速原子間力顕微鏡（高速AFM）の研究開発を進めています。

我々は、生きた細胞の細胞膜タンパク質を1分子レベルの高解像度で可視化するためのAFM技術（図2）を開発し、世界最高の時空間分解能を達成しました。また、細胞イメージング実施例として、抗菌薬のバクテリア細胞への作用過程の分子レベル観察に世界で初めて成功しました。これらの技術は、非標識で生きた細胞の高解像観察が可能であることから、薬剤反応過程の1分子レベルでの観察など、医学・生物学研究分野 への幅広い応用が期待されます。

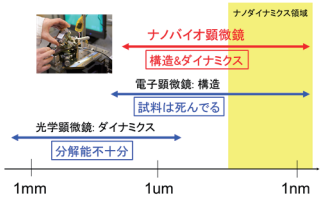
キーワード
高速AFM、バイオイメージング、細胞イメージング、膜タンパク質

応用分野
医学・生物学研究分野、生体分子やバイオ材料のイメージング

［研究の先に見据えるビジョン］ イメージング技術で1細胞の統合的理解を促進

我々が開発を進めるナノバイオ顕微鏡（我々独自のAFM技術）は、生きた細胞におけるナノスケールの動的なプロセスを観察する際に非常に有効であり、当該分野に将来ブレークスルーをもたらすポテンシャルを持つ有力な技術であると言えます。

我々は現在、細胞だけでなく生体分子やバイオ・機能性材料のイメージングにも取り組んでいます。この技術をさらに発展・応用させ、分子スケールの現象解明に取り組み、1細胞レベルの統合的な理解を促すことを目指します。



［参照情報］ 大阪大学共創機構『社会実装を目指す研究シーズ集2020』p59