

化学反応に着目した新たな“生命の設計図”探究 不思議な魚の発生休眠・超速老化を手掛かりに

荻沼 政之

OGINUMA Masayuki

大阪大学微生物病研究所 助教



図1 ターコイズキリフィッシュ（発生が停止した受精卵（図2）のまま6ヶ月～最大3年も休眠した後、急速に発生・老化が進み4ヶ月で寿命を迎える）

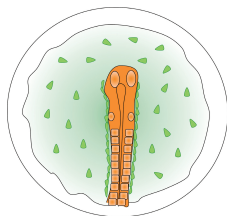


図2 休眠中のターコイズキリフィッシュ胚（特徴的な代謝変動が組織を安定に保持する。図中の橙色の部分で代謝状態が変わる）

近年、解糖系などのエネルギー代謝経路が多様な生命現象を制御することが明らかになり、がん等の疾患研究の分野で精力的に研究が行われています。しかし、胚発生や器官構築及び恒常性維持など、生命の根幹をなす生理現象での代謝動態・機能はほぼ未解明です。私はこれまで、マウス、ニワトリ初期胚やヒト胚性幹細胞（iPS細胞）を用いた解析を通じ、エネルギー代謝経路によって生じた代謝物が組織パターン形成因子として働くことを世界に先駆けて示してきました。現在はこの知見を基盤に、高速老化と発生休眠という特徴的な性質を持つ新規モデル動物ターコイズキリフィッシュ（図1,2）を用い、私が独自構築したエネルギー代謝動態可視化系においてエネルギー代謝による組織制御の全貌解明に取り組んでいます。代謝等の化学反応から遺伝子（タンパク質）とは別の組織形成・維持機構を紐解く独創的な発想で、新たな“生命の設計図”の発見を目指します。

キーワード

代謝、組織形態形成・維持、生物の“新しい設計図”、ターコイズキリフィッシュ

応用分野

臓器の安定的保存、オルガノイドの保存、宇宙旅行、老化を停止する薬



【研究の先に見据えるビジョン】 生命の時間軸を延ばせるとSFが現実

例えば、ターコイズキリフィッシュの休眠期間を人間にも再現できれば、それは約800年以上に換算され、老化防止薬による超長寿社会や宇宙旅行など、SFの世界が現実になるかもしれません。私は世界でも未だ数例しかないキリフィッシュの休眠研究を実行し、代謝物のような小分子化合物の化学反応に着目した独自研究によって、生命の時間軸を延ばす可能性を広げたいと考えています。



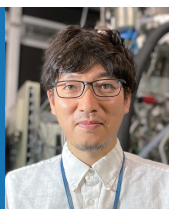
細菌のタンパク質輸送機構の解明

III型分泌系の細胞内機能構造の高分解能構造解析

川本 晃大

KAWAMOTO Akihiro

大阪大学蛋白質研究所 助教



毎年、細菌感染による食中毒が発生しています。サルモネラ属菌、ビブリオ属菌、赤痢菌、O157を含む腸管出血性大腸菌などの細菌は、III型分泌系を用いて病原因子となるタンパク質（エフェクター）を宿主細胞に送り込み、細菌感染症を引き起こすことが知られています。しかし、細胞内で起きるタンパク質間相互作用や過渡的に形成される複合体形成については、解析が難しく、構造-機能相関研究は遅れています。そこで、III型分泌系のタンパク質輸送装置の構造を明らかにすることを目指し、我々がこれまで培ってきた、ミニセル化技術（小型の細菌細胞を作製する技術。より高分解能での解析が期待できる。）とクライオ電子顕微鏡の単粒子構造解析法を組み合わせた、新規の撮影技術及び解析技術の開発を進めています（図1）。将来的に、新規抗菌薬の開発や感染症予防の進展につながることを期待しています。

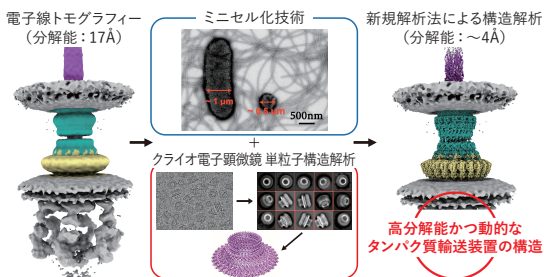


図1 新規解析法による、III型分泌系の細胞内機能構造の解析



キーワード

III型分泌装置、クライオ電子顕微鏡、細菌感染、膜タンパク質

応用分野

創薬、人工ナノマシン

[研究の先に見据えるビジョン] 細菌の分泌系に直接作用する薬剤の実現

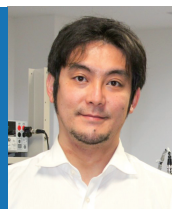
現在、細菌感染の治療には様々な抗生物質が用いられていますが、抗生物質を多用することで抗生物質に耐性を持った耐性菌が出現し、治療困難なケースが報告されています。そのため、抗生物質を使わない、新たな着眼点からの感染症治療薬の開発が求められています。III型分泌系のタンパク質輸送機構の解明によって、III型分泌系を直接ターゲットとした、抗生物質を使わない新たな着眼点からの感染症治療薬の開発に結びつくことを期待しています。また、病原性細菌にはIV型やVI型分泌系を使ってエフェクターを宿主細胞に送り込み、細菌感染症を引き起こすものもあります。我々の高分解能解析技術を応用すれば、III型分泌系のみならず、IV型やVI型分泌系のメカニズム解明や、分泌系を直接ターゲットとする薬剤開発にも大きく貢献できると考えています。

テラヘルツナノバイオ顕微鏡の開発 テラヘルツ波で生命活動の現場を可視化する

芹田 和則

SERITA Kazunori

大阪大学レーザー科学研究所 特任助教



生体高分子の機能発現は、水素結合などの弱い結合が作り出す立体構造変化に起因しているとされているものの、未解明の部分が残されています。このような機能発現メカニズムを解明する手段としてテラヘルツ波計測が注目されています。しかしテラヘルツ波は波長が長く、パワーも小さいため、低い空間分解能、低感度、長い画像取得時間という大きな課題があります。我々は、レーザー光を非線形光学結晶に照射した際、局所的に生成するテラヘルツ波点光源を利用した新しい方式の顕微鏡を開発し、これらの課題を桁違いに改善させることに成功しました。これまでに0.5mm未満の小さな早期がんや1細胞レベルでの非標識イメージングに成功し、世界をリードする成果を挙げています（図1）。この装置とプローブ顕微鏡技術を融合させ、生理環境下での1分子テラヘルツ観察が可能な世界最高感度の顕微鏡へ展開しています（図2）。

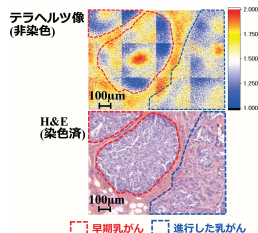


図1 テラヘルツ波点光源を利用した早期乳がんの非染色テラヘルツイメージング

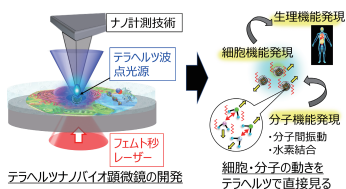


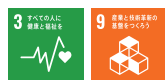
図2 開発を目指すテラヘルツナノバイオ顕微鏡

キーワード

テラヘルツ波、非線形光学、テラヘルツ波点光源、テラヘルツイメージング

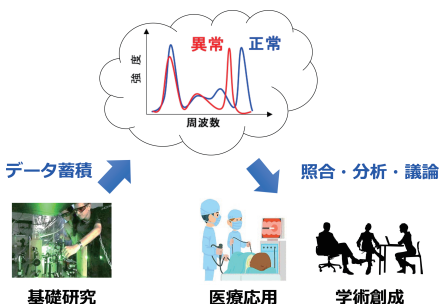
応用分野

バイオメディカル、創薬、分析化学、生物物理学、生体情報データベース構築



【研究の先に見据えるビジョン】 テラヘルツバイオ技術を身近に使える社会に

生命科学研究は、光学顕微鏡で細胞や分子の動きを直接観察することで革新的な発展を遂げてきました。私の研究により、そのようなことがテラヘルツ波でも実現できれば、細胞・分子機能発現に関する新しい知見取得や振動モードの発見、また多くの研究者らがアクセス可能な生体情報データベース構築につながり、生命科学の新たなブレークスルーになると期待されます。



バイオフィトメカニクスのアプローチによる 再生と疾病の研究

松崎 賢寿

MATSUZAKI Takahisa

大阪大学大学院工学研究科 助教



生物の臓器を培養皿で育むオルガノイド技術（Organ：臓器、oid：もどき）が隆盛を極めつつあります。しかし、培養液に加える添加剤の組み合わせこそが研究室のノウハウであり、その秘伝のレシピにアクセスできない企業はオルガノイド研究に参入する障壁が高く、更なる発展に向けた阻害要因となっています。

そこで、私は身近な物理量である「硬さ」で統一的な培養法が開発できないかと考えています。私たちはこれまでに、力学特性の評価技術の開発を進めつつ、肝臓オルガノイド創生には好みの硬さが存在すること（図1a）、さらに細胞硬化が分化を誘発する引き金であることを解明してきました。JST創発的研究支援事業に採択された今では、多様な臓器研究者と連携して、生体内の臓器ごとの好みの硬さを光で計測する、バイオフィトメカニクスのアプローチによる技術開発を加速しています。

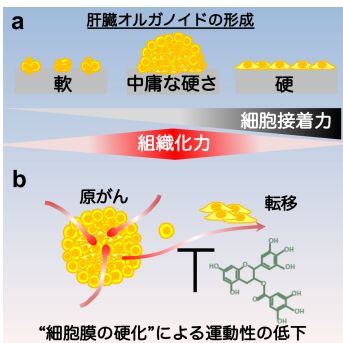


図1 (a) 肝臓オルガノイド創出を最大化する場の硬さ (Cell Stem Cell 2015)、(b) 細胞膜の硬化に基づくがん転移の抑制 (PhysChemChemPhys 2017)



キーワード

オルガノイド、材料、バイオフィトメカニクス、光計測、臓器発生、がん疾病

応用分野

臓器再生医療、がん医療、硬さに基づく治療法の確立、創薬開発

[研究の先に見据えるビジョン] 硬さに基づく臓器再生・がん疾病の治療法の確立へ

臓器の発生を最大化する硬さは臓器毎に異なります。この硬さをマップに表してデータベース化できれば、情報を材料にプリントアウトし、多臓器を一挙に創出するオルガノイドバンクを創生する未来が見えてきます（図2）。がん疾病の抑制には、細胞の力学特性のバランスを整える必要があることを明らかにした経験から（図1b）、硬さに基づく新たな治療法の確立へと繋げていきたいと考えています。

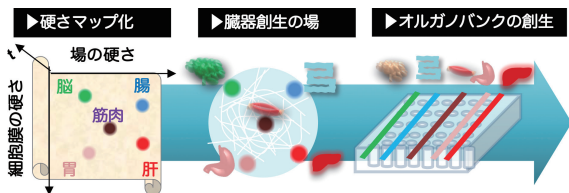


図2 多臓器発生を最大化する硬さの定量解明 (JST創発2021-)