



クライオ電子顕微鏡に低温のサンプルをセットするマティアス・ウォルフ准教授。最高の装置と一流の研究者と強力なコンピューターがタッグを組んだ結果、エボラウイルス（図）などのウイルスを詳細に調べることが可能になった。

# 分解能革命の先端で

世界最高の分解能の電子顕微鏡を用いることで、画期的な成果が上がっている。

マティアス・ウォルフ准教授は、最先端の電子顕微鏡法を用いて、致死的なウイルスの構造と、がん患者の命を救う可能性のあるウイルスの構造を決定した。

ウイルスは微小のものである。例えば、致死的なエボラウイルスの直径はわずか原子210個分ほどの大きさで、ウイルスの構造に関する我々の知識は乏しかった。しかし、クライオ電子顕微鏡法という

手法により、構造の詳細に迫ることができた。

OISTの生体分子電子顕微鏡解析ユニットを率いるウォルフ准教授は、「この10年で検出器・コンピューターの計算能力・顕微鏡の光学系・ステージの安定性が向上した結果、分解能革命が起こりました。今では、条件さえよければ、原子1つ1つの画像を得ることができます」と言う。

クライオ電子顕微鏡を使ってウイルスの像を得るには、急速凍結した

サンプルを顕微鏡下に置き、自動で大量の画像を撮影する。この手法は、これまで分子構造の

研究に用いられてきたX線回折法に比べていくつかの長所がある。中でも重要なのは、サンプルの結晶化が必要ないことだ。

ウォルフ准教授のグループは、クライオ電子顕微鏡法と高性能コン



ピューティングを組み合わせることで、エボラウイルスの部分構造を決定した。研究チームは、エボラウイルスの遺伝物質と、その支持構造であるタンパク質との複合体を3.6 Åという世界最高の分解能で明らかにした。この部分はウイルスの複製に重要な役割を果たすコア構造で、研究成果は権威ある科学誌*Nature*に発表された。

ウォルフ准教授は、この部分の構造が実際にどのような形をしているのかが明確に分かったことで、ウイルス全体の仕組みの解明に一步近づぐことができたと話す。

ウォルフ准教授のチームは、クライオ電子顕微鏡を使った別の大きな成果を*Proceedings of the National Academy of Sciences*でも発表した。がん細胞に感染して健康な細胞には感染しないウイルスの構造である。ウォルフ准教授は、がん細胞を狙い撃ちするウイルスを使うことで、がんとの新しい戦い方が可能になるかもしれないと期待する。

このセネカバレーウイルスは、2002年に発見されたウイルスで、ヒトの60%以上のがん種の腫瘍細胞に発現している受容体を標的としている。「これは非常に興味深い生物学的標的で、大きな話題になっています」とウォルフ准教授。

研究チームは、このウイルスが腫瘍細胞の受容体に結合するための鍵となる部位を特定した。この知見は、ウイルスが免疫系に無力化されることなく腫瘍細胞を攻撃し続けられるようにする手法の開発に役立つはずだ。■



## 神経の計算

神経計算ユニットの研究の中心にあるのは、強化学習である。強化学習により、生物学的・人工的なエージェントは試行錯誤を通して新しい行動を学習することができるようになる。同ユニットは、この過程を理解することで、理論的・神経生物学的・工学的アプローチを組み合わせることで脳のメカニズムを解明する一方、機械学習アルゴリズムを開発している。

神経計算ユニットには優れた学際的スキルがあり、同ユニットは、日本の主要な脳科学プロジェクトであるBrain/MINDSを含む多くの国内外のプロジェクトにおいて、世界的な大学や産業のパートナーと協力している。

神経計算ユニットの理論的研究では、脳の画像データを使って、生物に適用できるアルゴリズムを開発した。神経計算ユニットの最近のプロジェクトにより、磁気共鳴イメージング (MRI)・血液マーカー・患者の訴える症状を組み合わせることで、うつ病には3つの種類があることが明らかになった。

また研究チームは、人工ニューラルネットワークと機械学習を用いてロボットや仮想エージェントを構築し、さまざまな目標指向行動を学習して、生存と生殖に必要な適応を明らかにした。

# スイッチを創る

研究者らは、化学的刺激に応答して遺伝子をオン・オフできるスイッチを開発している。

**横** 林洋平准教授は、2000年代半ばに重点研究テーマをタンパク質・ペプチドからRNA工学へと切り替えることに決めた。「核酸固有の機能的多様性は、他のどんな種類の分子にも引けを取りません。化学者として、興味をそそられました」。

横林准教授は、核酸化学・工学ユニットで、機能性核酸を創る研究者チームを率いている。そうした核酸の1つがスイッチとして機能する。

「化学シグナルを使って細胞内の遺伝子をオン・オフしたいのです。その方法の1つが、小分子を認識して、それに応じて形状を変えるRNAを用いることなのです」。

こうしたRNAはリボスイッチと呼ばれ、横林准教授のチームは合成版リボスイッチの設計と試験に重点を置いている。合成リボスイッチはバイオテクノロジー・遺伝子治療・その他の工業応用において大きな関心を集めているだけでなく、天然リボスイッチの作用機構の解明に役立つ可能性もあるからである。

リボスイッチの作製方法は、生物により異なる。「哺乳類細胞においてリボスイッチを作製するためには、例えば、リボザイムと呼ばれる自己切断RNAを改変し、薬物や小分子と結合するアプタマーと呼ばれるRNAエレメントと組み合わせます」。

このスイッチを活性化させる小分

子は、細胞を透過でき、毒性を示さず、効率的にアプタマー配列と結合することが必要であると、横林准教授は説明する。小分子の例として、グアニン、テオフィリン、テトラサイクリンがある。

横林准教授のチームは、最近、ヒスタミンに反応してタンパク質発現を活性化できる合成リボスイッチを開発した。リボスイッチを組み込んだ人工細胞を用いれば、抗ヒスタミン剤や抗炎症薬を送達することでアレルギー反応に対応することや、薬物ペイロードの送達後に自己破壊させることができるかもしれない。

また、チームは、より優れたリボスイッチを創るために、高スループットシーケンシングを用いて、数万のリボザイム変異体とデオキシリボザイム変異体を解析している。最近設計した合成リボスイッチの1つは、ブデロピブリオ・バクテリオヴォルスという細菌の捕食行動を調節する遺伝子の発現を制御できる。

横林准教授は、現在、治療用タンパク質発現のオン・オフに重点を置いた遺伝子治療への応用を、産業界のパートナーと共同で研究している。

「リボスイッチがあれば、制御したい遺伝子に小配列を挿入するだけでよいのです。ですから、既存のタンパク質ベースの遺伝子スイッチと比較して、システムが非常に単純で堅牢なのです」。

## OISTの博士課程プログラムはここが違う

OISTの博士課程では、選択分野の専門家であると同時に他分野の実用的知識も兼ね備える次世代の研究リーダーを育成するため、他の大学・研究機関とは異なる方針を採用している。我々は、この方針によって、研究リーダーにとってますます重要性が増している学際的な研究・思考が促されると考えている。OISTの博士課程は、修了に合計5年を要する。1年次に、各学生は3か所のラボを4か月間ずつ研修する「ラボ・ローテーション」を完了する。このとき、少なくとも1か所は「専門外」のラボを選択するものとする。学生は、オンライン、オフキャンパス、あるいは外部コースの受講によって単位を取得できるため、OISTで学ぶことのできない多種多様な専門コースを広く選択できる。2年間のコースワークと研究トレーニングの後、2年目末に論文提案が評価される。その後3年間の研究を経て博士論文を完成させ、学位審査を受ける。一定のコア課程や学術テーマは存在するが、OISTの教育プログラムは、各学生のニーズに合うよう講義・演習をカスタマイズすることを意図している。

# マイクロ流体力学に 適性を見いだす

OISTの博士課程を選んだことが、シヴァニ・サティッシュを、期せずして実り多い方向に導いた。

**遺** 伝子工学の研修を受けたシヴァニ・サティッシュは、博士課程が後1年以上残っている段階で特許を取得できるとは思ってもみなかった。全ては、志望者が1年目に3か所のラボを回るラボ・ローテーションというOISTの革新的な博士課程プログラムのおかげである。彼女が本当に自分にぴったりの分野を見つけたのは、ラボ・ローテーションでマイクロ/ナノ流体工学の研修を受けたときだった。

サティッシュは、OISTのエイミー・シェン教授のマイクロ・バイオ・ナノ流体ユニットで、より迅速でより優れた診断を可能にするデバイスの作製に注力している。そして彼女は、ポイント・オブ・ケア用の流体取り扱いシステムの実用的な試作品を設計・作製し、特許化したのである。

小型マイクロ流体チップへの流体輸送方法を制御しているのは巨大なポンプである。サティッシュとフア

ブ리케이션専門家研究技術員カズミ・トダ・ピーターズは、ポンプとチップとを同等サイズにしてポイント・オブ・ケアに適するよう流体輸送システムを小型化したいと考えていた。「外部電源を必要とせず、手動で操作できるものを作りたい」とサティッシュは説明する。

ユーザーは、サンプル収集エリアに血液を一滴たらした後、充填されていた試薬と混ぜ合わせる。この混合物がろ過されて血液細胞やタンパク質凝集体などが除去され、目的の分子がマイクロ流体チップに送られる。次のエリアでは、感染を検出するためにバイオアッセイが行われる。ここで目的分子が捕捉されるが、捕捉されなかった分子は洗い流され、密閉された廃液ユニットに集められる。完全に密封されたシステムなので、サンプル汚染のリスクが最小限になる。

性感染症 (STI)、特にクラミジア感染症の病原菌に対する免疫応答は血

液中で検出できるので、現在、サティッシュらのチームは、それを根拠としてこのデバイスの概念がうまく機能するという実証例を得ている。まだ初期段階ではあるが、チームは臨床的に有意なレベルの抗体を検出することができた。現在、次の段階の試験に移行させるため、すなわちデバイスが正確な結果を一貫して出せることを示すために、産業界のパートナーを探している。

サティッシュは、10年後にはこのデバイスが複数のSTIを検査できるようになること、さらには家庭用妊娠検査キットのように普及することを望んでいる。

デバイスを開発したこと、そしてOISTでの経験により、サティッシュの起業家になりたいという願いが具体化した。ラボの外では、ラテンダンスコミュニティに参加し、沖縄の友達をたくさん作り、沖縄の文化を学んでいる。

「OISTに來たら想像と違いました。学生支援セクションがすべて助けてくれ、言葉が違っていても何の問題もありませんでした」。

OISTの博士課程で学びながら開発したマイクロ流体アッセイデバイスをテストするシヴァニ・サティッシュ。インド国籍の彼女は遺伝学を学ぶために沖縄に來たが、マイクロ流体工学分野という新たなお気に入りの道を見つけた。

