

これからのタンパク質科学を語る

田口英樹・濡木 理・野地博行・遠藤斗志也

遠藤 2年前、ちょうどコロナ禍が起こったときでしたが、年報企画で、私と永田和宏さん、嶋田一夫さんで、わが国のタンパク質科学の動向について、放談会をやりました。そのときはメンバーが年齢的にややロートルだったので、今回はまさしく最前線で活躍されて、今のタンパク質科学を牽引している方々に、好き放題話していただくということで、企画をしました。

そこで早速ですが、皆さんの研究経歴、これまでこんな感じでやってきて、いまはこういうことをやっています、ということをご自己紹介的にお話しいただけますか？

田口 それでは私から行きます。私は東工大の修士からタンパク質科学の研究を始めました。当時助教だった吉田賢右さんのところでテーマを選びました。吉田さんはF₁-ATPアーゼの大家でライフワークとして研究をしているわけですが、F₁はin vitroでの再構成が難しかったのです。1980年代後半当時、タンパク質のフォールディングは自発的に起こるというアンフィンセンのドグマがすべてを説明すると思われていた時代だったわけですが、その頃、タンパク質のフォールディングを助ける因子があるんじゃないか、アンフィンセンのドグマは本当だろうか？ということが出てきたのがHsp60、いまでいうシャペロン GroELでした。当時日本では、熱ショックタンパク質についてはよく知られていましたが、John Ellisが言い出したシャペロンという概念は、まだ広がっていませんでした。そこでHsp60の研究をやってみよう、ということで私の修士の研究がスタートしました。まずは、好熱菌 *Thermus thermophilus* からHsp60を精製して、今で言うシャペロン活性を測ることから始めてみようということになりました。

始めた頃は、世界の誰もシャペロンがフォールディングを助けることを試験管内で示しておらず、最初はまったく手探りでした。そのような状況で1989年にGeorge Lorimerが、それに続いて、今シャペロン研究を世界的に牽引しているUlrich HartlやArthur Horwichが、シャペロンがフォールディングを助けることを試験管の中で証明し、うちのグループでもそういうアッセイができるようになりました。そこでシャペロンが働くメカニズムを調べるといって学位を取り、助手になってもそういう研究を続けていました。

アンフィンセンのドグマは本当か、というのがその後、そして今でもずっと私の研究のバックボーンになっています。その後、酵母にもプリオンがあるという話が出てきました。プリオンのように同じアミノ酸配列なのに、タンパク質としての構造が、元々ある構造ともう一つ違う構造の2つあるというのは、フォールデ

ィングをやっている者にとってはすごく興味深かったのです。そこで酵母プリオンの研究も、自分の興味として始めました。

シャペロンの研究をやっていると、翻訳時、タンパクができてくるときに、ど

のようにフォールディングが進むか、ということが関わってきます。そこで翻訳と共役したフォールディングの研究というのも始めました。ちょうど東大の新領域の上田卓也さんの研究室の助教になることができて、大腸菌の精製因子から再構成した翻訳システム、PUREシステムを存分に使う機会に恵まれました。PUREシステムはシャペロンが入っていない翻訳系ですから、シャペロン研究者にとっては最高のツールです。PUREシステムで凝集しやすいタンパク質を作らせる際に好きなシャペロンを入れて効果を見る、といった研究をしていきました。そういうことで翻訳が面白くなって、新生ポリペプチド鎖の研究、「新生鎖の生物学」というテーマで新学術領域研究を始めました。そこから、翻訳の一時停止など標準的じゃない翻訳も面白いということになってきて、さらに終止コドンもないのに翻訳が終わる現象なども見つかってきました。それらも含めて、翻訳レベルでタンパク質の多様性は大きく広がる、ひいては、タンパク質全体のプロテオームという概念そのものがどんどん広がっていくということにも興味を拡がり、現在走っている学術変革領域研究(A)「マルチファセットプロテインズ」につながりました。

遠藤 なるほど。当時はシャペロンとシャペロニンという用語が混同されて使われていたりした、そんな時代でしたよね。シャペロンのことは後でもっと詳しく聞きたいのですが、濡木さん、お願いします。

濡木 はい、僕は中学2年くらいのときに、学校の自由レポートのテーマに「匂いの嗅覚受容」を取り上げたのですが、そのときの先生に、嗅覚のメカニズムを解明したらノーベル賞だって言われました。その頃から膜タンパク質に興味があったのですが、高



田口 英樹 (東工大)

校では人生についていろいろと悩みました。結局人の役に立ったら自分の生きがいを見出されるんじゃないか、という気持ちで大学に入りました。(東大では) 理科二類だったので、点数的には医学部に行けたのですが、父からおまえは職人になりたいのかってすごく怒られました、自分でも病気が怖かったので、理学部の生物化学科に行くことにしました。横山茂之先生の研究室で tRNA のアミノアシル化とか修飾、あるいはプロセッシングといったことをずっとやってきました。2003 年に 37 歳で東工大の教授になって独立したときに、念願の膜タンパク質を始めました。本当は嗅覚受容体だから GPCR (G タンパク質共役受容体) をやりたかったんですけど、当時すでに Linda Buck 博士らが嗅覚受容体を見つけてノーベル賞をとっていたんですが、僕は別にそういう遺伝子を見つけないわけではなくて、それがどうやって働いているかと嗅覚受容機構のメカニズムが知りたかったんですね。しかしなかなかうまく発現しなかったので、膜輸送体、チャンネルとかトランスポーターとかの研究を 8 年間くらい続けました。

東工大に 5 年いて、その次に東大の医科研に移って 2 年、そして結局本郷に教授で戻ってきました。そして翻訳系も続けていたんですが、非翻訳 RNA も始めました。これは後に RNA 干渉とかゲノム編集とか、そういったものにつながっていきました。膜タンパク質としては、チャンネル、トランスポーターといった輸送体から、光、温度、触覚といった物理刺激で開くチャンネルに興味を持ちましてそういうものをやったり、感覚受容体として GPCR も続けています。それ以外に、昔、医学を一時志したと言うこともあって、創薬ターゲットというか、疾患タンパク質にも非常に興味を持っています。ですから非翻訳 RNA、膜タンパク質、そして疾患ターゲット、とほぼライフサイエンスのすべてを網羅するような感じでやってきました。当初は偉い先生方から、君の研究は発散しすぎだ、などとも言われてきたのですが、最近になって、可溶性タンパク質もサイトゾルでは休止状態であって、LLPS (液液相分離) も含めて考えれば膜に行けばはじめて活性化するんじゃないか、という気がしてきました。そうするとすべてがつながってきた、収束してきたという感じで、やはり自分は色々なものに手を出してやってきたけど、それは結局正しかったのではないかと、思っている次第です。

遠藤 濡木さんは最初から宮沢 (辰雄) 研ではなくて、横山研だったんですか？

濡木 いえ、卒研が宮沢研で、その後が横山研になります。D2 のときに蛋白工学研究所 (PERI) の森川耿右さんのところに行って、構造研究の手法を習いました。それまでは遺伝子のクローニングとかミュータジェネシスとかで機能解析とかをやっていたんですが、X 線をはじめ横山研に持ち込みました。当時横山研では NMR をやっていたので、僕も河合剛太さんから NMR を習ったんですが、シム合わせ (シムコイルの調整)、8 つくらいのつまみを色々動かして磁場の均一度を上げることがなかなかできなく

て、河合さんに、これダメだよ、と言われていました。

遠藤 たくさんのコイルのつまみを同時に動かして、シムを合わせていく、最適解を見つけていくのが楽しいですよ (笑)

濡木 なるほど、僕にはちょっとパラメータが多すぎてダメでした (笑)。

遠藤 せっかくの機会なので田口さんにお聞きしたいのですが、シャペロンの作動機構は、結局



濡木 理 (東大)

Hartl のケージモデルが支配していて、教科書にも載っていて、吉田賢右さんがそれに異議を唱えても、なかなかそれが受け入れられずに来ている印象があるんですが、シャペロンの研究者としての田口さんの見方はどうですか？ Hartl は GroEL14 量体の半分の 7 量体と GroES がつくるケージの中でタンパク質のフォールディングが進む、吉田さんはそうじゃなくて基質はケージ内にいきなりは閉じ込められず、GroES が GroEL に結合した後も一部は外に出ていて、徐々に閉じ込められる、ということで、かなり対立するモデルだったと思うのですが。

田口 僕の認識としては、結局色々あるっていう、基質となるタンパク質、クライアントと呼ばれたりしますが、クライアントの性質とか、実験条件によって色々ある。どれか 1 つのモデルが正しいというのは、どうも違うんじゃないか、と今は思っています。

遠藤 そういう考え方が多いんですかね？

田口 多いかどうかは分かりませんが、もし GroEL-ES の研究者が一堂に集まってコンセンサスを取ろうとしたとして、皆違うことを言う可能性がある。それぞれに正しいところも確かにある。そうすると 1 つのパスウェイだけで話を決めるのは無理なんじゃないかと。

遠藤 それを聞いて思うのは、シャペロン研究でも、僕らの分野のタンパク質輸送の分野でも、モデルタンパク質を使って、一気にメカニズム解明が進むところはありますね。じゃあ、そのモデルタンパク質が全体を代表しているのか、っていうところは、問題があったと思うんです。

田口 そうです。

遠藤 だから、田口さんはいま、逆にプロテオーム的に全体を見渡してシャペロンの機能を理解しようという方向に向かっているように見えますが、その辺はどうですか？やはりそうしていくべきなんですか？

田口 シャペロニンの研究でずっと不満があったのは、たとえば大腸菌の GroEL の研究で一番よく使われてきたのは Rubisco だと。Rubisco って葉緑体の中のタンパクですよね。あとは、ロダネーゼ (Rhodanese) というミトコンドリアの中のタンパクです。それって結局、皆、使いやすいから使ってたけど、それで研究が進んでも、細胞の中で GroEL は何をやっているかということが実はよく分からなくて — そういう研究は遅れていたわけです。たとえばバクテリアの大腸菌ですら、GroEL がどのタンパク質のフォールディングを助けるか、というのはまだ終わっていません。まあ研究としては、ずいぶん後になってプロテオミクス研究の進展、質量分析技術の発展がないとできなかったわけですが。

そうするとやはりクライアントによって、いろんなケースがある。どのメカニズムを使うかっていうのは、それぞれだと。もしくは究極的には、GroEL-ES のケージの中では、バルクでのフォールディングとは違うフォールディングをするようなタンパク質だってあるんじゃないかと。これは昔から Hartl ともディスカッションをしているんですが、シャペロン研究の究極の問いはそれじゃないかと。つまり、溶液の中で自発的にフォールディングして A という構造になるとします。一方 GroEL-ES のケージの中でフォールディングすると B という構造になると。そういうことが細胞の中でももし起こっていたら、それはタンパク質のフォールディング研究において最も重要なアンフィレンセンのドグマに大きな修正を加えなければいけない、ということになると思うんです。

遠藤 タンパク質が独立に進化してきたわけではなくて、シャペロンなんかと一緒に進化してきた可能性があるというわけですね。実際タンパク質って単独で動くものはけっこう少なくて、オリゴマーをつくるわけだから、パートナータンパク質と一緒に進化してきたということはあるわけで、そうするとパートナーじゃないけれど、一時的なパートナーとしてシャペロンもタンパク質の進化に加わってきた、といのはありうるような気がしますね。実際膜タンパク質だと膜とともに進化してきたわけで、膜貫通ヘリックスの配向が2通りあったり、膜への組み込みとともに配向が反転したり、さらに脂質組成を変えると配向が変わったり、といったことがあります¹。

田口 複雑なタンパク質だと専用のシャペロンっていっぱいありますよね。リボソームにしてもプロテアソームにしてもそうです。それはシャペロンが特化していったわけですが、僕が興味を持ってやってるシャペロニンだとか、Hsp70 とか、そういうジェネラルなシャペロンですら、相手によってはフォールディングの

経路を変えてしまうようなことをやってもいいんじゃないか、そう思います。

遠藤 タンパク質は相互作用相手の核酸と一緒に進化してきたという面もあるわけでしょう？ 濡木さんの研究分野なんかだと。



遠藤 斗志也 (京産大)

濡木 そうですね。もちろん最初

は RNA だけしかなかった RNA ワールドがあったので、RNA がだんだんタンパク質に置き換わってきた、っていうのはありますね。CRISPR-Cas9 なんかも、起源が古いものは、タンパク質の部分は RNA が補完して同じような役割をしているという例があります。だから RNA とかの核酸からだんだんタンパク質になっていったという例は色々あると思います。

遠藤 他のタンパク質がタンパク質のフォールディングやアセンブリーにどのくらい関わるか、っていうところが、アンフィレンセンのドグマへの挑戦になると思うんですが、でも、田口さん、そういうアンフィレンセンのドグマを破るものは、結局まだ見つかってないんですね？

田口 定義によるんですけどね。プリオンだって、1つの配列でも全然違う構造になる、そういうのがあるわけです。

遠藤 田口さんはいまそういうものを取ろうとしてるじゃないですか。2種類のフォールディングをするタンパク質を取ってこようという。それにシャペロンを絡めれば、シャペロンに依存してフォールディングが変わるタンパク質が取れそうですね。

田口 仰るとおりです。細胞の中で、シャペロンの外では A、シャペロンの中では B という構造をとるものを取ってくればいいわけですが、どう見つければいいのかということが難しいわけです。なので、そういうタンパク質をデザインしようっていうのが、最近やっていることとかいうか、できるんじゃないかと思うんですけどね。たとえば、シャペロンの外では自由に拡散できてフォールディングするけど、シャペロンの中のような狭い空間では体積的にも制約があるから、そのときだけ起こる相互作用が安定になって考えれば、いちおうデザイン的にはありうると思います。

遠藤 なるほど。いま田口さんがやっている2つの構造をとりう

るタンパク質の話は？

田口 あれは A という構造を取るドメインの C 末端と B という構造をとるタンパク質のドメインの N 末端をオーバーラップさせて 1 つのタンパク質をつくと、そのタンパク質がどちらの構造に転びうる、つまり、シーソーみたいになるという発想です。In vitro でも細菌のなかでも、どちらにでも転びうるタンパク質ができたという話です。

遠藤 なるほど。そうすると外部条件によって 2 つの安定な状態をとれるタンパク質がデザインできる、ということですね。

田口 そうですね。実際、片方のドメインに結合するリガンドを加えると、シーソーがそっちに傾いたり、そういうことができることまでは分かっていますが、シャペロンをいれたときにどちらかに偏るか、ってところはまだできていません。

遠藤 なるほど。それでは次に濡木さんに聞きますが、結局、濡木さんは、構造生物学は X 線をやってきて、膜タンパク質には Lipidic Cubic Phase (LCP) 法を使って、いまはもう全面的にクライオ電子顕微鏡に移行ですか？

濡木 いや、そんなことはないです。小さいものとかは結晶化をやっていきますので、5% くらいのエフォートは X 線ということを日頃から心がけてやっています。

遠藤 だけどクライオ電顕のインパクトってすごくて、構造生物学を変えましたよね。これってクライオ電子線トモグラフィ (ET) の方向はあるでしょうけれど、今後さらに進化していく可能性はあるんですか？電子線はいま最高が 300kV ですがこれをどんどん強くしていっても、こんどは試料が壊れてしまいますよね。

濡木 そうですね、電子線があまり強いとダメージも大きくなるので、液体ヘリウムで凍らせないとダメだとか、そういう問題になってくるかと思えます。でも、分解能はもう 1.2 Å とかかいてますので、1.0 Å を切るかもしれないですし、X 線と違って基本的に制限はないので、X 線をもう超えていると思います。だから今後はどんどん大きなものが対象になってくるかと思えます。超分子複合体はもちろんですが、どのくらい過渡的な複合体を扱えるかとか、本当にミトコンドリア全部を見れるのかとか、そういうレベルになってくのかなと思えます。

遠藤 いまはグリッドの作成とか、あるいは単粒子解析の方法とか、ああいうのはまだ発展途上ですよ。

濡木 そうですね、いろんな技術がちよこちよこあって。そういうのは体系だっただけではないんですが、人によっていろいろ「技

があって、それらを組み合わせると、小さいものでも分子量 5 万くらいの構造が解けてしまうというのがあります。だからだんだん体系立って、何でも構造が解けるようになっていくと思います。

遠藤 クライオ ET の方は、見通しはどのような風にお考えですか？

濡木 僕はつい最近始めたんですが、試料調製がすごく難しいです。リボソームとか F₁F₀-ATP アーゼとかだったら、普通にクライオ電顕で見ても、粒子として一つ一つ見えるんですよ。でも他の 1 タンパク質って細胞内のどこにあるか分からないんで、クライオ CLEM ですかね、クライオケイ光顕微鏡で見る。それで場所を特定して、クライオ電顕にもって行って、そこにあるとして画像を集めるのか、角度を変えてたくさん画像をとるのかいろいろあると思うんですが、そういうところがまだうまくいけません。

遠藤 FIB で切片をつくる場所は、いろいろノウハウがあるみたいですけど。

濡木 そこは技術的に何とか乗り越えられると思うんですが、やはりいかにタンパク質を帰属するか。クライオ ET は、精子の鞭毛の構造とか、規則的なもの、やれるものはやられているので、今後はインセル NMR じゃないですがインセルクライオ単粒子解析みたいな方向でしょうか。そういう試みはされていますが、試料調製が難しいとか、座標の特定が難しいとかで、まだ本当に見たいものを見る段階にはなっていません。いま、うちでもクライオ CLEM ができるようになってきたので、それを使って測定に入ろうとしてはいます。

遠藤 単粒子解析って結局粒子数が数万とか、そういうので分解能が上がってるわけですが、クライオ ET ってそこまで粒子数が集められないじゃないですか。それで分解能が十分に上がるんですか？

濡木 だから角度を変えて何枚も撮って、それを補うということになるんですが、ある程度集めないと分解能が上がらないです。まあ 3 Å 台に行けばいいかなと思うんですが、3 Å 台に行けば、側鎖も見えるんで。

遠藤 たしかに特徴的な形を持った粒子以外は帰属がしにくいということで、CLEM でやるのも 1 つの手だけど、今後なにが革新的な帰属の技術って出てくる可能性はないんですか？

濡木 標識ですね。金コロイドみたいなものはクライオ電顕で見えますので、クライオ電顕で見えるようなマーカーみたいなものができてくれば、CLEM をやらなくてもできるようになるかと。

蛍光だどうしても像が発散しちゃうんで、位置が特定しにくくなるんです。だから金じゃないけど、色々標識ができるようになってくると、直にクライオ電顕で見たときに、場所が特定できて、粒子数を集められるっていうことはあるかと思います。

遠藤 なるほど。構造生物学の方向としては、ET で細胞の中を見るって方向ですか。

濡木 そうですね。ただ僕がもうちょっと興味があるのは、高解像度の光学顕微鏡、岡田康志さんと一緒にやってますけど、あと中野明彦さんもやってましたけど、ライブイメージングで生きている状態で原子分解能まで見るっていうのが究極的な願いです。生きている状態で、原子分解能で、どういう原子が動いて機能が発揮できるのかっていうのをリアルタイムで見たい、リアルスペースで見たいってことです。光学顕微鏡も分解能が上がってきて、クライオ電顕もより複雑な生体に近いところまで来ているので、両方が合致したところすごいことが起きるかな、と思っています。

遠藤 高速 AFM なんかは、1 分子で見ている時間分解能も高いですね。あれで分解能がもう少し上がれば。細胞の中も高速 AFM で見れたらいいんだけど、オルガネラとかは高速 AFM で見れるんですか？

田口 細胞レベルでの高速 AFM は、まだ、なぜってわかる形態変化にとどまるようですね。

遠藤 濡木さんの予測では、構造生物学とともに生命科学は今後どういうふうに進んでいくんですか。

濡木 僕は最近、合成生物学に興味があるんです。合成生物学と構造生物学って非常にコンプリメンタリな技術なんで、両方やると何か新しいものができるのではって思っているんです。僕らが最近つくったのは、一番強い SpCas9 の 1/3 以下の大きさで、同じくらいのゲノム編集活性を持つもの、それができました。それも合成生物学と構造生物学の両方を組み合わせることで初めてできたんです。そういう網羅的にやるっていう技術と、構造を見て理論的にファインチューニングするっていう技術を両方使うと新しいツールができる、そのツールを使うと新しいサイエンスがまた見えてくるんじゃないか、って思ってます。

遠藤 ここでいう合成生物学っていうのは、デザインするっていう意味ですか？

濡木 網羅的なスクリーニングという意味での合成生物学です。

田口 狙ってつくるといって、David Baker らがブレイクスルーを

起こしたタンパク質をデザインするというような、そういうゲノムデザインではなくてということですか。

濡木 どこかでつながるとは思うんですが、いま僕がやっているのは、とりあえず今あるものを人工進化していくってところからです。

遠藤 いま出てきましたけど、Baker たちがプロテインデザインで使っている Rosetta とか、AlphaFold2 みたいな、そういう計算科学の進歩の問題がありますね。ある意味構造も、構造屋さんなしに、誰でも構造を使えるようになってきてるんですが、この辺の動向については、お二人はどうお考えですか？

濡木 うちでも AlphaFold2 とかを便利に使わせていただいているんですが、クライオ電顕で密度がでたときに、AlphaFold2 のモデルがあるとそれをあてはめて、それと一致しないところを直すというのはけっこう簡単にできるので、いいツールだと思います。ただタンパク質って大事なところは、固くなくて、柔らかいところが機能を持っているので、そういうところは AlphaFold2 では予測できないんですね。機械学習ですから、学習しないと予測ができないんで、柔らかいところって学習しづらいというか、データがないのでそういう所は見えないんです。だから大まかな場としての構造は AlphaFold2 で済むんですけど、機能で大事なところはクライオ電顕とかでちゃんと確かめないと何も言えないと僕は思っています。

遠藤 でもクライオ電顕ではいろんな構造が出てくるでしょう。それに意味があるのかとか、どういう順番で働くのか、そういうところはけっこう難しいですよ。

濡木 そうですね。クラス分けして、ある程度恣意的に並べるといってもありますけど、最近時分割のクライオ電顕も出てきて、ある反応を始めてから何秒とか、何ミリ秒ごとに凍らせて測定するというような感じで。それでやっていくと完全に1つの構造にならなくて、ある程度のポピュレーションが少しずつ変わっていくわけですが、それを見ると順番が分かるんです。CRISPR-Cas でも、Cas9 でも Cas12a でもやられていますし、ちょっと今、トレンドになっています。

遠藤 なるほど、それは強いですね。

濡木 XFEL (X線自由電子レーザー) はちょっと難しいので、それ以外のものは時分割のクライオ電顕はできると思っています。XFEL では光を当ててから何マイクロ秒、何ミリ秒って追跡するので、僕らもチャンネルロッドシンでやったんですが、それ以外では二液混合で基質と混合して、そこからスタートして何ミリ秒毎とかっていうのはトライしているみたいですけど、やはり技術的

な問題があるみたいです。

遠藤 なるほど、田口さんはどうお考えですか？そういう AI 時代に入ってきた構造生物学というか、生命科学というか。

田口 いろんな意味ですごい革命ですよ。立体構造をきちっとつくるタンパク質に関しては、実験的にクライオ電顕の革新があるし、そして一方で AlphaFold2 みたいなものがあるって相当に進んできている。僕は専門じゃないけど、この 5 年、10 年でかなりのところまで行っちゃうんじゃないかな、と思います。そう言ったときに、形をつくらない非構造生物学って言うか、そっちの重要性がますます高まる、濡木さんの話とも対応すると思うんですけど、最初の頃は天然変性タンパク質、天然変性領域っていうような形で始まったものが、いまは液液相分離のような違った側面から変性領域の重要性が分かってきたりしています。

そうやってきたときは、そういう AI ももちろん発展するかもしれないけど、どう研究していけばいいかっていうことすら変わってくる。究極的には、液液相分離では、配列じゃなくてアミノ酸組成でいいなんて話もあるじゃないですか。静電相互作用のプラスとマイナス、それに疎水性残基を適当に散らばらせることで、機能のある程度、たとえば RNA との結合なんかを実現できるっていう。そういうことになると、アミノ酸配列の重要性すら、また変わってくるのかなと。

遠藤 液滴ばいものってクライオ ET でも見えますよね。そういう方向性ってどうですか、濡木さん。

濡木 液滴内のタンパクの構造をきめるのは難しいと思うんですけど、CLEM なのかどういふ標識が分かりませんが、どういふタンパク質がどういふ局在をしていふのが見えてくる可能性はあると思います。それぞれのタンパク質の構造がある程度あって、そういう局在とか相互作用がある程度見えてくれば、けっこういろんなことが言えるようになるのかな、と思います。

遠藤 いま、液滴っていったって、均一じゃなくて、けっこう中に領域があったり、そういう話にもなってますよね。

濡木 マクロの構造っていうか、そういうのが分かってくると、個々のタンパク質の構造と合わせていろんなことができるかと。

遠藤 あと、田口さん、既知のタンパク質って配列空間の多様性を考えると、あらゆる可能性があるポリペプチドのほんの一部だけでしょう。それ以外のポリペプチドの空間があるわけじゃないですか。その空間って、つまり新規に de novo にタンパク質をデザインするっていうのは、そういうところにも踏み出していくっていう方向性ですよ。AlphaFold2 って共進化の情報をかなり使っているみたいですが、そういう新しいタンパク質のデザイ

ンには通用できるんですか？

田口 通用できるんじゃないですか、最終的には。

遠藤 できるかな。

田口 いままで実験で見つかっていないフォールドがどんどん見つかってきたりして、AlphaFold2 もどんどん進化しているみたいだし。

遠藤 それってどうやって見つかるわけですか？予測で見つかるんですか？

田口 たとえば、いままであり得ないトポロジーみたいなのを勝手に空想して、あるかなって探すとあったりする、そういう話が出てきているみたいです²。AlphaFold2 は配列から構造の予測ですが、いまこんな構造にしたいならどんな配列がそれを実現するか、っていうそっちのツールも出てきてます。RFdiffusion³とか、ProteinMPNN⁴ なんていうツールでどちらも Baker らのグループが作ったものです。要するに、この 1 年でアミノ酸配列から立体構造と、立体構造からアミノ酸配列、と両方できるからデザインがすごくやりやすくなってるんです。

遠藤 AlphaFold2 の構造予測の精度が増したのは、共進化の情報を使ったのが大きいわけでしょう。それがなくなるわけですよ。

田口 ないです。だから、今までの生物が進化の過程で獲得してきたものだけがある意味ベースになっているからと思うんですけど、そのときのルールを逆に取れば、生物が捨ててきたかもしれないけど、こういうことはありうるって言う構造は、もう今でもつくれるみたいです。

遠藤 そうですか。

田口 だから昔、濡木さんが knot (結び目) のタンパク質の構造を解いたときに、皆がそんなのあり得ないってことで随分反対されて、論文もなかなかアクセプトされなかったって話を聞いたことがありますけど。ああいうことが今では当たり前になってきていると思うんです。今までは無理でしょうっていうようなトポロジーとか、すごくアクロバチックなフォールドが、実は可能だった、今まで見つからなかっただけ、見ようとしなかっただけ、という例はどんどん出てくると思います。そうするとやはり

AlphaFold2 と de novo の合理デザインによるタンパク質研究のこの数年くらいの革新は、まだまだ先が見えないくらい面白くなっていくと思います。

遠藤 なるほど。配列から構造っていう AlphaFold2 みたいな AI と、構造から配列っていう AI の両方が発展すると、それこそいままでのタンパク質の空間だけでなく、その外の配列、まだ生物が試していない膨大なポリペプチド鎖の配列の空間に踏み出して行って、そこでまた両方がチェックし合いながら、それぞれ囲碁や将棋の AI みたいに、経験したことのないものをどんどん検証していくことが可能になるんですかね。

田口 そうなってきたと思います。だから、本当に市民のタンパク質デザイナーっていうのがもう十分にあり得ます。こんな構造はどうかなって勝手に Illustrator で作ったタンパク質構造の骨格を Protein MPNN でアミノ酸配列に変換して、それを今度は AlphaFold2 で予測してっていう、そういうプロセスが、今もうできてみたいですから。しかも今は DNA 合成もすごく安くなってるから、ある意味誰でも、ひょっとしたら家でも DIY みたいにタンパク質をつくって、そこで構造が解けるみたいになったら、いままでのタンパク質科学研究がすごく一般にひろがるんじゃないかと思います。

遠藤 そうですね。AI の強みって、僕らが知らない世界をどんどん AI が勝手に開拓して行って賢くなるってことなんで、それがタンパク質の構造とか、そういう所に使えるようになったら、勝手にどんどん発展してしまいうすね。

田口 そう、それは本当に囲碁とかと同じで、今まで踏み込めなかった空間、タンパク質で言えば配列空間にどんどんコンピュータで網羅的に攻めて行って、これはこんな形とり得ますというのをどんどん提示する、そういう時代になりつつある、なるんじゃないですか。

遠藤 あ、いま遅れて野地さんが入ってこられたので、最初に野地さんも今までどういう研究をされてきて、今どういう研究をやってます、って言うことを自己紹介的に話していただけますか？

野地 はい。もともとご存じの通り、私は田口さんと同じラボの出身で、ATP 合成酵素をずっと研究してきました。ATP 合成酵素のエネルギー変換メカニズムの解明が博士課程のときのテーマでした。具体的には、ATP 合成酵素が回転を介してエネルギー伝達するという仮説を 1 分子観察技術で検証したのが私の学位です。正直に言うと、最初は回転ではないという仮説をトライしたのですが、これが失敗したため回転仮説に転向しました。この経緯やその後の展開の研究でずいぶん沢山のことを学びました。それ以降、もうほとんどライフワークのように ATP 合成酵素の研

究をやっています。その中で、1 分子計測・マイクロデバイス・高速 AFM・クライオ電顕などを経験することで、タンパク質科学のいろんなイノベーションを見てきたあって思っています。既に議論になってる



野地 博行 (東大)

と思いますけど、クライオ電顕のインパクトは私の分野でも目覚ましいものがあります。かつては、絶対に見ることができないと思っていた ATP 合成酵素全体の立体構造を見ることができ、そのメカニズムが明らかになりつつあります。

2 つ目の研究の軸として、マイクロデバイス、つまり小さなリアクターを使ったデジタルバイオ分析法というのを開発しています。この研究の発端は、ATP 合成酵素を閉じ込めて逆回転させ、その時合成される ATP の数を計測しようというものです。この実験が成功した後、視点を変えてみるとこれは 1 分子単位の酵素アッセイという新しいバイオ分析技術になるのでは？と着想し開発しました。最初の論文は確か 2005 年だったと思います。この技術を用いた酵素や酵素標識された生体分子の定量技術を「デジタルバイオ分析法」と名づけ、いろんなアッセイを発表してきました。デジタル ELISA とか、デジタルインフルエンザ計測、デジタル核酸計測技術などが含まれます。

この研究でも、ATP 合成酵素の研究とは別の知見がいろいろ得られました。たとえば、分子モーター研究においても言われていたことではあるんですが、分子には個性があることがはっきりしました。ATP 合成酵素の 1 分子計測では、分子を基板の上に固定することに加え、回転を可視化するためのプローブを接続します。そのため、仮に分子毎に活性が異なってもそれを本当に分子個性だとは断言しにくいところがありました。しかしデジタル計測ではタンパク質を固定する必要がありません。すると、リアクターの体積のばらつきや測定装置のノイズでは説明できない酵素分子間の活性の違いがあるのです。興味深いことに、最近の研究では、活性から見える分子間個性の広がりプロミスキュイティ、つまり非天然の基質に対する反応性と正の相関があることを見出しました。この分子間個性の広がり自体が、触媒反応の機能を獲得する進化的能力のパロメーターになるかもしれないと考えています⁵。

三つ目の軸としては、デジタルバイオ分析で用いているデバイスを利用した酵素スクリーニングです。ここでは、デバイスの中で 1 分子 DNA から無細胞の転写・翻訳反応を行い、合成された酵素を評価して DNA を回収する技術を開発しました。これもテ

クノロジー寄りの研究です。さきほど少し議論にあがっていたと思いますが、いま、インシリコの構造予測だったり、機械学習で限られたデータ数から実験的に探索されていない空間、条件、もしくは配列の機能を推定するというのが進んでいます。しかし、これらが教師有りの機械学習という観点で考えると、やはり物理的なシミュレーションというのは必要だと思っています。そういった意味でも、微量かつ多種類のタンパク質をプロトタイピングする技術の開発を目指しています。将来的にはインシリコの設計技術との合流まで繋げたいと思っています

遠藤 教師あり、なしという？

野地 「教師あり」とは実験データを用いて機械学習するという事です。たとえばアミノ酸配列の配列空間をXY平面に展開し、Z軸に機能、たとえば酵素活性をプロットした適応度地形を考えます。実験的には、無数にある配列座標に対する活性値はほとんど決定されておらず、実測点はポツポツとしかないわけです。その間の形状を機械学習で内挿していく、配列空間の点の間を補っていくというのが通常の機械学習を用いた方法だと思っています。変異体を実験的に可能な範囲でサンプリングしてその活性を計測し、得られた実測点の間を各アミノ酸の物理化学的なパラメーターなどを考慮して補完するということがなされています。

遠藤 わかりました。

野地 実際にはいろいろな手法があるのだと思いますが、私の理解している範囲では、まずは実際データが必要です。このとき、測定点が増えるほど予測精度も向上するのです。しかし、実際にはデータ点が極めて少ないのが現状です。なので、私たちがつくっているような無細胞タンパク質合成系を利用して多種類のタンパク質を一度に合成して評価する系を作ることができれば、これに貢献できるかな、と思って研究しています。これが3番目の軸です。

4番目は、これまでの自分の研究を外挿したものです。これまで1分子の計測から少しずつ分子システムの構築へと階層を登ってきました。これを外装すると「細胞をつくる」ことだと考え、思い切って人工細胞を始めています。とりあえずの目標は、天然の分子でも合成分子でもいいので、ある定義された環境において、自律的に進化する分子システムを作ることです。これはタンパク質科学とは強い接点はないかもしれないですが、とはいえシステムを作る上で基本は分子なので、分子の特性をよく理解した上で、組上げていく研究になります。

遠藤 タンパク質1分子ごとに個性があるって、それは何に基づく個性なんですか、可能性としては。

野地 構造多型に起因すると考えるのが自然だと思います。無細

胞タンパク質合成系の転写や翻訳のエラーも考えましたが、それでも説明がつかないくらい個性が頻発というか、大きいんです。1000分の1とか、そんなレアな確率ではなく、平均値を中心として、変動係数が低い場合でも10%くらい、高いときには20%、30%くらいになります。しかも、比較的長寿命なんです。昔言われていた、ダイナミックディスオーダーみたいな、時間に対する活性のトラジェクトリ（時間変化）をとると、高かったり低かったり揺らぎがあるけど、時間平均すると分子間平均と一致するという話ではないのです。ものすごく長時間、hourのオーダーで見ても速いものは速い、遅いものは遅い、という個性があります。おそらく僕らが考えている以上に、非常に安定な準安定構造が多数あるんだろうと思っています。モデルとしてやっているのはアルカリホスファターゼ（ALP）っていう非常に古典的な酵素を中心にやっていますが、それ以外の酵素においても、われわれが調べた範囲ではほぼ計測したすべての酵素について、分子間個性があるようです。もちろんこれは測定の実差とかをかなり厳密に引き算したうえで、それでもどうしても残ってくる分散、という形で言っています。

通常は正規分布なんですけど、ALPの場合は二峰性があって、低い活性の分布と高い活性の分布があります。これは分子内のジスルフィド結合が未熟であることや、コファクターである亜鉛イオンを取り込み損ねたものっていう形で説明はつけました⁶。一方で、各分布の中で見られる活性の違いに関しては、構造を見ないとちょっと説明がつかないと思っています。ただ、分子集団の中でそれぞれマイナー分子の構造をどうやって解くのかっていうのは技術的な問題があると思いますが。

遠藤 そうすると一分子観察で見たいいろいろな個性みたいなのは、時間平均すればアンサンブル平均と一致すると思っていたんですが、そう単純じゃなくて、ものすごい長寿命のものがある、っていうことですか。

野地 そうです。かつて、熱をかけて一回変性させてリフォールディングさせたらどうなるんだろうってことをトライはしたんですが、実験が難しくて頓挫しています。個々の分子を捕捉してその活性を追跡できるので、例えば処理前には高活性だった分子がリフォールディングすると真ん中に来たり、低活性側に来たりとかするのは、と思ってトライしました。ただ、これがあまりにも難しすぎて中断しています。

遠藤 そうすると、それは別にリン酸化だの、そういう修飾とかの問題ではなくて、全く同じアミノ酸配列、化学的には同じ一次構造であっても、高次構造を取る段階で個性、長寿命の個性が出てくる、っていう理解ですね。

野地 正確に言うと解釈です。いちおう精製された構成要素からなるPUREシステムなので、リン酸化酵素は入っていないです

し、翻訳後修飾っていうのがほぼあり得ない状態でタンパク質は調製しています。なので、あり得るエラーとしては翻訳エラーなんですけど、文献で報告されている翻訳エラー率では、見ている分布は説明できないのです。今後は化学的分析が必要だと思いますが、生化学的分析の範囲では均一な試料を使っているつもりです。

遠藤 なるほど。せっかくだから、ちょっと1分子のことでおうかがいたいんですが、1分子観察ではアンサンブル平均と時間平均でいたい話が合うような、そういう中でちょっと特異なものが見つかってくると、こういう感じなんですか？

野地 はい。これまではエルゴード仮説を信じて、時間平均をしたらアンサンブル平均と一致するという前提で、いろんな実験系をつくってきました。ただ、すごく精密にやると測定している時間スケールではアンサンブル平均に合致しない例っていうのが見えてきます。他のグループからも同様の報告はあります。おそらくフォールディングって相当に特異な反応なのではないでしょうか？これは私も田口さんに意見を聞きたいんです。フォールディングって、平均の描像っていうのが書ける一方で、実態はものすごく多様な反応で、かなり個性の大きいプロセスなのではないかと。それによって準安定構造にポツポツと落ちて、その準安定構造の間をジャンプする。この遷移する時間スケールっていうのが、時としては非常に長い場合もある。昔の構造理論ではミリ秒以上も準安定構造が存在するはずがないなんて言われていたように記憶しています。しかし、われわれの手元で見ると分には、hourのオーダーで変化しない、非常にエネルギーバリアの高い準安定構造にそれぞれトラップされているようなのです。

遠藤 なるほど。

田口 いまの話、とても面白く聞かせてもらって、さっき野地さんが来る前に僕が話してた内容とも関係すると思うんです。繰り返しますと、バルクなフォールディングは例えばAだと、僕の専門のシャペロニンのケージの中ではBになると、そういうことがあってもいいんじゃないかというのは、シャペロン研究者の問いの1つの究極なんですけど、今の話も大雑把に言えばそういうことにつながると思うんです。それってあってもいいんじゃないかなと。今までは見る技術もなかったし、あと片方がメジャーだったら、そっちがわかったら話は終わってしまうとか、見ようとしめない。要するに他の構造があっても、見ようとしなければ分からないっていうことがある。

多型っていうか、2つの準安定な構造があって、行き来しうる。しかもそれが思ったよりバリアがあるから、行き来が一見、見えない。長時間、片方ずついるっていうあたりが、ちょっとつながると思うんですけど。いま、自分の関係している分野のひとつのトピックは、翻訳の速度によってフォールディングが影響を受けるんじゃないか、という話です。特に真核生物のマルチドメイン

タンパク質なんかだと、翻訳の初期にフォールディングしたものと、後の方でフォールディングしたものがお互い影響し合ったりすると。そうすると、あまり速く翻訳が進みすぎると良くないとか、そういうこともあるし、その逆もあるわけです。そうすると、一次構造だけでは最終構造を規定できないという1つの例になります。

野地 これって、原核生物のタンパクとかでは起きえないんでしょうか。どこかで聞いた記憶がうっすらあるのですが、たとえばマルチドメイン構造のタンパク質で、そのリンカー部分にレアカドンがあったりすると、最初に翻訳された部分がゆっくりとフォールディングして、速度論的には不利なんだけど、エネルギー的には安定な構造にちゃんと終結というかおちついて、そのあと後ろが続いてくれればきれいにマルチドメイン構造が形成される。しかし、あまり速く翻訳が進むと前側の部分が速度論的には速くてエネルギー的にちょっと不安定な変な構造をとってしまっただけで、そこにトラップされると全体の構造がちゃんとできないみたいな話がありうるんじゃないかと。

田口 それって、天然のバクテリアでは見つかっていないと思うんですけど、大腸菌ではそういうタンパク、いま野地さんが言った正しくそのコンセプトのタンパクをデザインした人がいるんです。

野地 デザインする？

田口 GFPとかBFP、色違いの蛍光タンパクを2つ繋いで、その間にどっちにも行くような配列をリンカーとして入れる。そのリンカーの部分の翻訳を最適化するかレアカドンにするかで、FRETが変化したっていう、そういう研究が10年ほど前にあって、それをやったClarkさんは、「Expanding Anfinsen's principle」ってタイトルを付けてるんです⁷。

野地 皆、そういうタイトル好き。

田口 それは僕もすごく感銘を受けて、その方を国際会議に呼んだことがあるんですけど、やはりそういうことを考える人はいて、この話はデザインだけど、天然にもそういうのはあるけれども見つけることが難しいって、そういうことになるんじゃないかと思えます。

野地 なるほど。

遠藤 1分子だと結局、それぞれの分子を見てるので、時間スケールも含めて、ヘテロかどうかが分かるのが面白いところですね。最終的に長時間の平均を見たらアンサンブル平均と同じになるっていう単純な話じゃなくて、その時間変化を見ると、ヘテロの

差が面白いものが見つかってくる、ってそういうことですよね。たとえば翻訳ってというのは、全部均一なんですか？同じタンパク質でも何か知らないけど速く行っちゃう分子とそうでない分子があるとか。同じタンパクはすべて同じスピードで翻訳が進みますか？

田口 それはかなり確率的に変化する部分があります。

遠藤 だから、そこが本当にガウス分布的で、けっこう裾野があると。それが、その次の立体構造にも影響を与えるかもしれないね。

田口 そうですね。

遠藤 タンパク質が成熟化してアセンブリーするところまでにいろんなプロセスが時間的に見てヘテロに起こるとすると、それぞれが次々に玉突き的にヘテロな結果を生むかもしれない。そういうのは1分子だと見えてくるんですかね。

野地 そうですね。翻訳の途中のプロセスの測定はなかなか難しいと思うんですが、もしそういうのが可能になれば、翻訳のスピードというか、同じポリペプチドでも速いところと遅いところとか、そういう確率論のプロセスが見えると思います。それとフォールディングした後の活性との対応づけってというのは、原理的には見れる時代が近いんじゃないかと思います。

遠藤 1分子で翻訳、見られますよね。翻訳の過程を蛍光ラベルとかを使って。

野地 そうですね。いろんな方法でやられてきたと思うんですが、タンパク質全体をきっちり見尽くした、っていうのはなかなかないんじゃないでしょうか。局所的に1個、2個、3個くらいのプロセスを見るみたいなことは記憶にあります。でも、たとえば100アミノ酸とか300アミノ酸全部の取り込みを見て、その後の結果としての酵素の活性を見るみたいな・・・そういうことに成功したっていうのは僕の記憶にはないです。

田口 ないと思います、たしかに。

野地 ただ、原理的には手の届くところにあると思います。

遠藤 1分子観察がそういう1分子プロセスのモニタリングみたいな方に行けて、構造はクライオ電顕で・・・でもクライオ電顕ではある程度たくさんの粒子がないと分解能が上がらないから、1分子レベルでプロセスと最終構造をひも付けするのは難しいですかね。構造は蛍光なんか使えば、1分子レベルでできるのかな？

野地 それは濡木さんに質問したいです。クライオ電顕の単粒子解析って言うても、けっこうタンパク質濃度が低いと解析できないじゃないですか。お聞きしたいのは、側鎖の向きとかまでは見れなくても良いのですが、主鎖構造くらいを知りたかったら、粒子数はそんなに要らないのではないのでしょうか？

濡木 そうですね、粒子数で分解能は決まってくるんで、やはり4Åは切りたいところですが。ただクライオ電顕の場合は、結晶と違って、分子同士がお互いに相互作用はしていないので、1個1個の分子は別々にふるまうと思います。その中でクラス分けして、いろいろ個性っていうか、多型っていうか、揺らぎっていうか、そういうのは出てきます。

野地 いま、活性で分子ソーティング（分別）っていうのは現実的にできると思っていて、活性の高い分子と活性の低い分子を分けて、それぞれを集めてからクライオ電顕で構造の特徴を抽出することは、原理的には可能じゃないかと思っているんです。

濡木 それはできると思います。多分そういうフラクションをそれぞれ取ったときに、クラス分けできるんだけど、活性の高いフラクションではこっちのクラスの方が優勢で、活性の低いフラクションではこっちのクラスの方が優勢で、みたいな感じで2つの構造がたぶん分かれると思います。

遠藤 1分子観察みたいなので、速く翻訳が進んだものと、遅いものをフラクション分けできれば、その先の構造解析はできますね。

野地 そうですね！完全にファンシーなアイデアですが、ナノポア技術っていうのはけっこう今進んでいるので、ナノポアからポリペプチド鎖が出てきたときに、高い電圧でスポッと引き抜いたとき、つまりリフォールディングしなくてはいけない状態で取ったフラクションと、ゆっくり引っ張り出したポリペプチド鎖のフラクションを分けて構造解析するなんてことも可能なんじゃないかなと思ったりして。実際のリボソームを用いるのは難しいかもしれないですが・・・

濡木 いやむしろリボソームはいいターゲットじゃないですか、逆に。いろんな状態とれるっていうか、つくれるし、構造の解析としては非常にやりやすいです。状態を分けてそれぞれを構造解析して、機能とどうつながっているとか、そういうのを見るには非常にやりやすいサンプルだと思いますけど。

遠藤 さっきAIがいろんなタンパク質のデザインに使えるとか、そういう可能性の話をしたんですけども、いまAIができてることっていうのは20種類のアミノ酸で作られてるタンパク質ですが、一方でPeter G. Schultzなんかやってるのはコドンを変えちゃって、もう全然違うアミノ酸を使ったタンパク質をどん

どん作るっていう。とにかく細胞のコドン表を完全に書き換えちゃう、っていうのを Schultz およびその周辺の人たちがやっていますよね。そうすると、アミノ酸 20 種類じゃないタンパク質。昔宮沢研では超タンパク質って言ってましたけど、ああいうものが出てきたら予測はまた困難になっちゃうんですか？ AI は 20 種類のアミノ酸の世界なら、天然のタンパク質以外の領域にも踏み出していけるということなんですけれども、20 種類のアミノ酸を超えてしまう、そういう世界になったら、AI とはいえ学習できないから踏み出せないんですかね。

濡木 もうかしたら外挿するって言うか、そういうことできるのでは？

野地 たぶん全体的には精度は落ちるとは思いますけど、非天然のアミノ酸といえども、おそらく他の天然のアミノ酸と比べて大きさがったり、極性がたり、いろんな物理化学的パラメーターという形で記述すると同じように取り扱えるので、そういうデータを使いながら学習させる。単なる配列記号としての 20 文字じゃなくて、ちゃんと物理化学的パラメーターも入れ込んだ形での学習のアルゴリズムができれば、ある程度拡張できるんじゃないでしょうか。

遠藤 なるほど。あと細胞をつくる、っていう話。それはある意味自分の手で生命を作り出すっていうのは夢ですけど、それに足りない技術って言うと、再構成の技術が全然進んでないと思うんですよ。ある順番でいいにいろんな物を加えて作るっていう、ロボットでもいいんですが、そういう技術って進歩しないんですか？ 大きなものを作る技術が全然ないような気がするんですが。

野地 そうですね。私はマイクロデバイス分野の中では嚙ってる程度の立場ですが、通常スケールの溶液操作技術を単純に微小化するという発想の研究は 10 年以上前に限界に到達しています。今は、音響を使って液滴を飛ばす技術などが実用化までされていますが、まだまだスケールが大きい。今後やらなくてはいけないのは、マイクロメートル単位で順番に分子を添加したり、分子の向きを制御したりする技術の開発が必要だと思います。たとえばマイクロメートルサイズのリアクターに順番に溶液を交換させていくって言うことは、うちの研究室でも既にできます。あと、そこに光制御できるような要素を入れてあげると、限定的な範囲ですが、ある程度のことはできるようになります。ただ、まだまだ適応範囲に制限があるので、もっと使い勝手の良いものを作りたいですね。

遠藤 そうすると 1 分子観察だけでなく、1 分子マニピュレーションみたいなものもまだまだ進歩していく、という感じですか？

野地 そう思います。ナノポア技術もこれほどすごい勢いで発展

するとは思ってませんでした。もちろんすごく適応範囲に制限のある技術ですが、うまく適合するとパワフルな方法ですね。DNA シーケンスのみならず、タンパク質の相互作用だったりとか、いろんな計測が今までできていますが、これもある意味分子操作だと思っています。光を用いた技術に関しても、いまはイメージングへの展開が目立っていますが、今後は分子マニピュレーションへの展開というのは十分にあり得るのではないのでしょうか？ 超解像顕微鏡みたいな発想で。今まではサブマイクロメートルスケールぐらいの空間分解能しかなかった光ピンセットなどを改良して、ものすごく局所的に力をくわえるみたいなことも、将来的には可能になるんじゃないかと期待しているところです。

遠藤 なるほど。だいたいお聞きしたいことは聞いてきましたが、今後のタンパク質科学の方向性、20 年後にどうなっているかっていう大胆予想をしていただきたいんですが、どうですか？ 50 年後はさすがに無理だと思うので、20 年後。この数年ですごく変わったけど、10 年後じゃなくて 20 年後。好き勝手にお願いします。

田口 僕はいまの野地さんの話にかぶせてって言うわけじゃないですけど、細胞をつくるっていうのは、例えば天然の生物が準備したタンパク質を使っただけのものではできないんじゃないかな、と思うんですが、さらにはゲノムデザインとか、要するに生物が今まで準備してこなかった、進化上作ってこなかったタンパク質で色々代替する、置き換えていくと、最終的にはデザインしたタンパク質だけで、場合によっては 20 種類のアミノ酸以外のものを使って、生物的なものができるんじゃないかなと。20 年くらいたったら完全に de novo デザインした生物っていうのができる。そのとき定義としての生命をどう考えるかによるかもしれないけど。

遠藤 面白いですね。今でも、ゲノムサイズをどんどん縮小して、どこまで小さな細菌がつくれるかっていう研究もありますしね。de novo デザインした生物というのは、やはり自律的に複製して、場合によっては進化していくってことですか。

田口 そうです。あと、テクニカルな面で最近思ってるのは、いまはプロテオミクスって質量分析に頼ってるけど、やはりさっきのナノポア技術みたいなものが一気に進展して、シーケンシングができたりするっていうような。いままでの質量分析ではどうしてもイオン化の問題で飛ばなかったものが読めるとか、タンパク質もいまのプロテオーム解析ではプロテアーゼで断片化してるじゃないですか、そういうものもロングリードで読めるようになる。

遠藤 それは 20 年後じゃなくて、5 年後、10 年後でできるでしょうね。濡木さんはどうですか？ 20 年後の構造生物学はどうなってますかね。

濡木 教科書では細胞の中ってタンパク質どうしの間が水2,3分子しか空いてないくらいに、ぎちぎちに最密充填になっていて、普通に取り出した状態とは全然違う世界になってるって言われてますけど、そういうのが本当に原子分解能で明らかになって、どういう風に細胞の中の間で活性制御が行われて、っていうところも原子分解能で明らかになって、生命のメカニズムって言うのが、本当に原子の動きで分かるようになってくるんじゃないかなと思います。それは20年いかなくても分かるかもしれないですけど。それができると、それが実際に医学とか、そういう役に立つ方向に行くんじゃないかと思ってます。

遠藤 なるほど。野地さんはどうお考えですか。

野地 生物物理ってもともと生物の世界に新しい物理の法則を見出そうという、そういうスタンスで発足した分野で非平衡の物理の面白い展開というのはあったけど、根本的にはわれわれが見てきたものは何かというと、結局物理と化学で説明できますよね、っていう話なんです。むしろ「生命は工学」という見方が強化されつつあるのでは？と思ってます。Life Is Technology, つまり生命を分子工学として見ることで面白い展開があるんじゃないかなって思っています。

今までは分析したり、観察したり、要は知ることによって「生命に驚く」時代がずっと続いてきたんですけど、これからは人間が積極的にこの分子工学の世界に入って「分子や生命を創る」時代になるのではと。分子を作るといのはまさに濡木さんもやられてることだと思いますけど、それがもっと大規模に起きてくるんじゃないかなと。実際のタンパク質とかを見ると、非常にモジュール化されてる印象があります。もちろんそのモジュールをどう組み合わせればいいのかっていう方法論は、われわれはまだ理解していないんですけど。DNAの合成技術だけ見ても昔に比べればはるかに安い値段で合成できるようになりました。そのおかげで、de novo設計したタンパク質を実際に物理シミュレーションするっていうことが普通にできるようになってます。そういう方向がより加速すると思っています。加えて、それをシステムとして組み上げていく方向に行けば、田口さんがおっしゃるようなde novo設計した生命、あり得た生命みたいなものを設計することがどんどん起きてくるんじゃないかなと思ってます。

濡木 僕も、それはすごく同意するところです。ちょっと古い話になりますが、20世紀までって、分子生物学って放射線だったり化学物質で偶発的にできたミュータントを取ってきて、遺伝子を見つけて、これが生命のメカニズムの遺伝子だっていう学問だったんですけど、それは今、CRISPR-Cas9を使ってゲノムワイドにスクリーニングするような時代になってきています。

遠藤 逆遺伝学によるスクリーニングですね。

濡木 神経生物学も昔はイメージングして、この神経細胞が活性化してるねって、受動的に観察する時代から、今は、光遺伝学みたいなのニューロンってターゲティング(標的化)して、それを活性化して挙動を見るって時代になってます。だから、やはりテクノロジーがサイエンスを牽引していくってことになってると思います。それが20世紀までのサイエンスと21世紀からサイエンスの違いだと思います。テクノロジーが牽引して行って、その先には確かに生命をつくるっていう方向になっていくんだと思うんです。だから、そこでそういう方向性についていける人、ついていけない人っていうのが勝ち組、負け組っていうのが出てくるんだと僕は思っています。

遠藤 私は今までの皆さんのお話を聞いてて思うのは、AIの進歩がすごいということ。タンパクのデザイン、機能のデザイン、こういうのはAIがもうできてしまうでしょう。相互作用のデザインもできてくるでしょう。そうするとAIがインシリコで、自分のコンピューターの中で、細胞の中でこれをこうやったらこうなるっていうのがどんどんできるようになってきて、そうすると、こういう変化を入れたらこういうことが起こるって、インプットとアウトプットはもうAIが示してくれる。それで実際に実験で試してみるとそのとおりだと。そういう時代が20年後か30年後にはもう来るんじゃないかという気がします。また、創薬だって、こうすればこうなるというのが分かっちゃう。ただ、それはAIは分かるんだけど、もう僕らはとても分からない。AIがAIの中では分かっているんだけど、僕らはもうついていけなくなっちゃう。だから、AIの中で細胞をつくって、それを進化させることができて、下手すれば多細胞生物もAIの中でつくって進化させてっちゃうかもしれない。そして結果は予測したとおりになるかもしれない。でも、僕らは理解できなくなって、じゃあ僕らは何を楽しんだらいいんだっていうふうになってしまうのかなって。生命科学者は何を楽しいと感じたらいいんだろうって世界になっちゃうのかなって気がしました。

田口 もう今、既にそれは始まっているところはあるんじゃないですか。要するに研究自体が非常に複雑になって、時間もかかるようになっていて。そうすると、われわれの世代だと、一つのタンパク質の機能を調べるだけっていうのでも十分な仕事になってたけど、今では、単独の酵素の活性を測るだけとかだとなかなかいい研究として成り立たないことが普通じゃないですか。もう既に十分複雑化していて、その外挿が人知を超えたところがあれば、結果は得られても、それで「分かった!」とか「そういうことだったのか!」というような満足感は得にくい時代になっていくかもしれない。

遠藤 AIは結果を予測できるけど、僕らはその予測ができないし、

どうやって予測したのか理解できないってそういう世界ですね。

野地 いや、それはおっしゃるとおりだと思っていて。機械学習の専門家の知り合いの話を聞くと、そこは彼らもすごく気にしているみたいです。機械学習によって色々できるけど、でも、それと理解したこととはイコールではないです。かつて、「できること」と「分かること」というのは、互いに連動して発展してきたと思うんですけど、今は、「できること」ばかり突出している。そして「分かる」っていうのは随分後まわしにされているというか、ないがしろにされている。結局、僕らは知りたい、理解したいんです。エンジニアとしてはできるっていうのが突出していてもいいんですが、サイエンティストとしてはやっぱり理解したい。

今の機械学習っていうか、ディープラーニングのやり方って、ものすごくたくさん例を取ってきて、言語化できないぐらい複雑なものをそのまま丸のみして予想するっていう話で、それは、人間にとっての理解とは全然違う理解の仕方ですよ。一部の機械学習の専門家の人、今後は何か予想できるアルゴリズムができたとしたら、そこから人間の理解に繋げることを可能とする研究が必要と言っていました。

ディストピアとしては機械だけが突出して先に進むんですけど、ユートピアとしては、機械に働かせてわれわれは理解を楽しめる世界が来るかもしれない。僕はユートピアを想像したいので、ディストピアの機械だけが突出して何でも実現する側で人間がアホのようにそれに追随するのではなく、人間が理解できる形で特徴を抽出して理解したい。僕らは、結局物事を抽象化しないと理解できないと思うんです。全ての特徴を全部頭に入れた上で理解・予想するというのではなく、重要な数少ない特徴だけで大雑把に特徴を説明できますって言いたい。それが100パラメーターの組み合わせで云々って言われるとちょっと・・・もう少し単純化して頭で理解したいのです。

遠藤 だから、AI が進歩したら、AI はそうやって予測どんどんできるようになってきちゃうわけでしょう。でもそれを人が楽しみたかってことも、AI、分かってくれてね、人が楽しめるように説明してくれるAI がちゃんとできますよ。

野地 そういう意味ね。それはユートピアとしてもいいですね。

遠藤 そういうことじゃないかな。

野地 なるほど。

遠藤 そういう意味でも、やっぱりAI の進歩って数年後も分からないところがあるんで、そこが鍵を握るような気がします。

本当はベンチャーのこととかファンディングのこととか、そういうことも聞こうかと思ったんですが、そういうのを聞くと長くなっちゃうんで、今日はちょうどいいところにオチがきたみた

いなので、この辺にしたいと思いますが。最後に、これからの世代の人に言いたいこと、最後に一言あればお願いします。何かありますか？

田口 さっきのAI のことだけ考えると少し憂鬱になるとかあるのかもしれないけど、逆に今まで見えなかった分見える時代になってきていると思います。今の人間の知性のちょっと先で、われわれがまだ分かるレベルで、まだ分からないことがいっぱいあると思うんです。それは、アイデア次第だとか、数十年前だと絶対できなかったことが、今できるようになってきているから、古きをたずねて新しいを知るっていうのは本当にあり得るのかなと。こういうビッグデータがたまってきたりとか、次世代シーケンサーを自在に使えとか、そういうことだからできる、昔捨てられたアイデアとか、分からなかったクエスチョンっていっぱいあると思うんです。それを掘り起こすっていうのは、まだいくらでもできるんじゃないかと僕は思います。

遠藤 なるほどそう考えると、いまは一番生命科学を楽しめる時かもしれませんね。濡木さん、どうですか。若い人たちに向けて。

濡木 僕らぐらいの年になるとやっぱりいろいろ病気だとか、寿命だとかっていうのを考えちゃうんですが、そういう意味で、本当にメカニズムが分かる、理解できるっていう喜びと、本当に原子分解能で理解できれば、それが医療応用できて病気を治せたり、あるいは寿命が延びたりとか、そういうことにもつながられるっていうことで、僕はベンチャー、今日はベンチャーの話はなかったですけど、やっているわけです。そういう意味で、いわゆるビジネス界とつながって分かったことは、これは本当にフィロソフィーの話なんですけど、研究者がお金のお金をしちゃいけないっていうのが、昔からずっとあったと思うんです。先日吉森保さんとも合意したんですが、清貧って言葉があるんですけど、僕、清貧ってのではないと思うんです、あつてはいけないと思うし。だから、研究者がお金のお金を話すと卑しいとかっていうこと考えること自体が卑しいと僕は思っています。研究者はこれからの世界をつくっていくんだから、いくら恵まれた環境にあってもいいし、若い人にはそういうのはすごく響くと思うんですけど、研究者がお金持ちになってもいい。お金持ちになると、また新しい世界見えてくるし。だから、そういう意味でメカニズムを楽しみ、しかも病気を治して、寿命を延ばして楽しみ、自分の生活も楽しむっていうのもあると思うんで、研究者ってこうでなければいけないっていうのはないし、非常に楽しい世界だと思うので、若い人がそういうところに入って来て、ぜひ、それが駆動力になって国を動かし、世界を動かすというふうになってほしいと思っています。

遠藤 なるほど。もうちょっと研究者はリッチになってもいいよね。付け加えること、野地さんはどうですか。



野地 まず一つ、ここにありますが来年、IUPAB、国際生物物理学連合と日本生物物理学会の合同会議がありますので、ぜひご参加下さい。テーマはこの後ろにあるように、遠藤さんの大好きな rock, rocking out biophysics です。rocking out っていうのはご存じのように、要はロックしようぜっていう意味で、ここで言うと、既存概念プチ壊せです。学問っていうのは、既存の概念を破壊したり、更新したりするってことが本質的な活動目的だと思っていて、今までこうだと思われてた世界の見方を拡張したりすることだと思います。なので、ここは生命やタンパク質に関する概念っていうのを革新しましょう、そういう意味を込めて rocking out っ付けています。

あと、僕の若い方に対するメッセージにも通じるころではあるんですけども、空気読まず、忖度せず、突き抜けてくださいと。僕らがつくり上げてきたものをプチ壊すぐらいの勢いで突き抜けてほしいと思っています。

遠藤 なるほど。僕は別にそんなに付け加えることないんですけど、最近びっくりしたのは科博、国立自然科学博物館のクラウドファンディングです。今、もう電気代が払えなくなって大ピンチだったっていうところを、クラウドファンディングでやりますと。目標1億円って言ってたんだけど、とてもそんな集まらないよって言われてたのが、やってみたらその日のうちに1億円突破したんです。数日前の話ですけど、もう今、5億円です。今日ももっと行ってるかもしれない、つまり、科学博物館って愛されてるんですよ。

今、最先端の生命科学とかそういうのは、イノベーションとかでお金がある程度、重点的に付くけど、ああいう博物学的なものってなかなか付かないです。電気代も、大学とか研究機関には補正予算で電気代の値上がり分の補填が来たけど、科学博物館は付かなかったんですって。それで自分たちの研究費の残額を全部返納して電気代に充てたんですって。科学博物館って、そこまでピンチだったのが、クラウドファンディングであつという間にお金が集まって。それを聞いて、やっぱり朝ドラの「らんまん」じゃないけど、自然を眺めて、それでいいな、面白いな、きれいだなって思う、生物のそういう多様性とかに惹かれるのって、人間の本质みたいなもので、それが生命科学の原点かなって気も、ちょっとしました。生命科学も進み過ぎると、あわてて市民への還元とか、市民との対話とかって言うんだけど、そんなところじゃな

くてもっと身近なところで、科学と市民との距離はもっと狭まるっていうか、一緒になるっていうか、そういうのがあるんだなっていうのは意外な気がしたんです、びっくりしました。

濡木 結構、国民は普通の人でもサイエンスっていうか、科学にナイーブにすごく期待してる場所がありますよね。今、血友病のゲノム編集による治療っていうのを自治医大の大森司先生とやっていて、血友病の患者さんたちに対して講師っていう形で講演しています。僕なんか本当に基礎研究なのであんまり興味ないだろうと思って、去年は動画を上げるだけだったんですが、動画を出すのが遅れたら、普通の患者さんから、濡木先生の講演がまだ上がってませんかかって、いろいろ言われて。それを上げたら、すごい視聴されてたみたいで、やはりそういうゲノム編集、遺伝子治療っていうのを夢見ながら病氣と闘ってる人がいるんだと分かって、そういう意味で、とてもやりがいが出ました。

遠藤 僕ら研究が先端に行きすぎてて、市民との間の距離がものすごく開いちゃってると思ってるけど、案外、近いとかあるかもしれませんね。濡木さんの後ろにチョウの標本が見えてますが、そういうのって原点ですよ。



濡木 そうですね。やっぱり自然を愛するって、原点です。自然を愛するっていうのが、サイエンスだと思っんで。

遠藤 一方ではどんどん進んでいくけど、そういう普通の人目線で科学を楽しむっていうのもまだまだあるし、科学は愛されてるところあるし、ちょっと救われた気がして。そういうのもいい話だっということを感じました。

はい、そういうことで、今日は長時間にわたってありがとうございました。

(2023年8月10日 zoom 会談)

参考文献

1. White, von Heijne, Engelman. “Cell Boundaries: How Membranes and Their Proteins Work”, CRC Press (2022).
2. Sakuma, Koike, Ota. Dual-wield NTPases: a novel protein family mined from AlphaFold DB. *bioRxiv* doi: 10.1101/2023.02.19.529160v2
3. Watson et al. De novo design of protein structure and function with RF diffusion. *Nature* 620, 1089-1100. doi: 10.1038/s41586-023-06415-8.
4. Dauparas et al. Robust deep learning-based protein sequence design using ProteinMPNN. *Science* 378, 49-56 (2022). doi: 10.1126/science.add2187.
5. Sakuma, Honda, Ueno, Tabata, Miyazaki, Tokuriki, Noji. Genetic perturbation alters functional substrates in alkaline phosphatase. *J. Am. Chem. Soc.* 145, 2806-2814 (2023) doi/10.1021/jacs.2c06693
6. Ueno, Kato, Minagawa, Hirose, Noji. Elucidation and control of low and high active populations of alkaline phosphatase molecules for quantitative digital bioassay. *Prot. Sci.* 30, 1628-1639 (2021) doi: full/10.1002/pro.4102
7. Sander, Chaney, Clark. Expanding Anfinsen's principle: contributions of synonymous codon selection to rational protein design. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 858-861 (2014) doi: 10.1021/ja411302m.

用語

アンフィンセンのドグマ タンパク質のネイティブな立体構造は熱力学的に最も安定な状態であり、タンパク質の立体構造はそのタンパク質のアミノ酸配列によって決まる、という仮説。その根拠となった実験により、Christian B. Anfinsen は 1972 年にノーベル化学賞を受賞した。

シャペロニン シャペロンのうち、原核生物では GroEL と補助因子の GroES、真核生物ではミトコンドリアや葉緑体の Hsp60 と補助因子 Hsp10 を指す。GroEL や Hsp60 はドーナツ状のリング構造で、変性している基質となるタンパク質を ATP 依存でリング内に閉じ込めてフォールディングを助けることができる。真核生物のサイトゾルにあるシャペロニンは CCT/TriC と呼ばれる。

プリオン タンパク質性の感染因子（核酸を含まない）で、タンパク質が正常な構造から別の異常構造に変換し、その構造が同じタンパク質の正常な他の分子に伝搬する。典型的には異常構造はアミロイドと呼ばれる線維状集合体である。クロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病は異常プリオンが脳に沈着して起こると考えられている。発見者の Stanley B. Prusiner は 1997 年

にノーベル生理学・医学賞を受賞した。

PURE システム 上田卓也（現・早稲田大）のグループによって開発された、再構成型の無細胞タンパク質合成系。大腸菌で翻訳反応に関与する因子（リボソームを含む）をすべて精製し、アミノ酸、NTP、tRNA などと混合して再構成したもの。よく用いられる大腸菌、ウサギ網状赤血球、コムギ胚芽などの細胞抽出液を使用せず、精製した因子のみを混合した反応液を使用するため、組成を自由に調節して、シャペロンなどの機能を研究できる。真核生物の PURE システムも開発されている。

GPCR (G タンパク質共役受容体) 細胞膜に発現し、細胞外からの刺激を受容して、細胞内の三量体 G タンパク質を活性化することで細胞応答を引き起こす一群のタンパク質。多くの疾患に関与しており、市販薬の数が GPCR を標的としている。GPCR の立体構造を決定した Brian Kobilka は 2012 年にノーベル化学賞を受賞した。

蛋白質工学研究所 (PERI) 1986 年に政府と民間が共同出資して設立した蛋白質工学専門の研究開発会社。1995 年に生物分子工学研究所 (BERI) に転換した。

シムコイル NMR (核磁気共鳴法) の観測領域の静磁場の不均一性を補正して均一にするために補正磁場を発生させる調整用コイル。このコイルに流す電流値の調整により「シム合わせ」を行う。シムコイルは複数あり、手で調整するときは ^2H のロックシグナルを見ながら、その強度が上がるように調整していく。

Hartl のケージモデル 大腸菌のシャペロニン GroEL-ES では 7 量体リングが 2 つ背中合わせに結合した GroEL と、リングの蓋として働く 7 量体の GroES から構成されるが、基質タンパク質は GroEL と GroES がつくる狭い空間 (ケージ) に閉じ込められ、その中で凝集することなく 1 分子のフォールディングが進行するというモデル。多くの教科書に記載されている。

CRISPR-Cas9 ゲノム編集ツール。ガイド RNA とヌクレアーゼの Cas9 から構成される。

Lipidic Cubic Phase (LCP) 法 膜タンパク質をキュービック相と呼ばれる相になった脂質に再構成して、結晶化を行う方法。

クライオ電子線トモグラフィ (ET) クライオ電子顕微鏡の応用技術で、試料を傾けながら一連の二次元画像データを取得し、それらを組み合わせて三次元画像の再構成を行う。

クライオ CLEM 光電子相関顕微鏡法 (correlative light electron microscopy) 試料をケイ光顕微鏡とクライオ電子顕微鏡

を用いて同時観察し、それぞれの像を比較して細胞内における分子の局在を解析する方法。

FIB クライオ電子線トモグラフィの測定に必要な薄膜試料を作成するための集束イオンビーム (FIB) 加工装置。

ゲノムデザイン ここでは、合成生物学やゲノム編集技術を使って、新たな生物機能を作り上げる、大規模なゲノム設計

Rosetta, AlphaFold2 AI を用いたタンパク質のアミノ酸配列からその安定な立体構造を予測するソフトウェア。Rosetta は David Baker (米ワシントン大学) らのグループが、AlphaFold2 は DeepMind 社が開発した。タンパク質の既知の立体構造に近い構造をテンプレート構造として用いるだけでなく、タンパク質中で共進化したと考えられる配列の情報を使うことで、予測の精度を上げている。

XFEL (X 線自由電子レーザー) 自由電子のビームがつくるコヒーレント (レーザー) 光のうち X 線領域の光を用いた X 線計測法。原子や分子の瞬間的な動きを観察することが可能となる。日本では播磨の放射光施設の SACRA が利用可能。

液液相分離 (LLPC) 2 つの液体が混ざり合わずに互いに排除し合うことで二相に分離する現象、細胞内でタンパク質や核酸が液液相分離を起こして周囲とは異なる液相を形成することが分かってきた。形成された液相は液滴 (droplet) あるいは膜のないオルガネラ (membrane-less organelle) と呼ばれることもある。

エルゴード仮説 統計力学において、時間平均を位相空間平均で置き換えるための仮説。十分長い時間の間に系はあらゆる状態を同じように経験するという仮説。

ナノポア技術 超微細なナノメートルサイズの孔 (ナノポア) を使った技術。応用例として、ひも状に延ばした 1 本の DNA をナノポア内を通すと、ポア内に置かれたナノサイズの電極対の間に流れる電流が一つ一つの塩基で異なるので、その違いを測ることで DNA の塩基配列が計測できる。

次世代シーケンサー DNA の塩基配列を解読するシーケンサーはサンガーが 1977 年に開発した方法が長らく標準だったが、2000 年代前半頃にサンガー法とは別の原理の「次世代」型シーケンサー (Next Generation Sequencer: NGS) が登場した。NGS

は圧倒的なスピードと解読量で DNA 塩基配列解読に革命をもたらした。次世代シーケンサーもさらに進化を続けており、本会談にも出てくるナノポアシーケンサーは最新のシーケンサーの一つである。

田口 英樹 (たぐち ひでき)

東京工業大学科学技術創成研究院細胞制御工学研究センター・教授

略歴 1967 年兵庫県に生まれる。89 年 東京工業大学工学部卒業。93 年 同大学院総合理工学研究科博士課程修了。93 年 日本学術振興会特別研究員。95 年 東京工業大学資源化学研究所助手。2003 年 東京大学新領域創成科学研究科助教授 (2007 年より准教授)。2010 年 東京工業大学生命理工学研究科教授。2015 年より現職。途中 2002~06 年 JST さきがけ研究者を兼任。一貫して、細胞内での「タンパク質の一生」に絡んでタンパク質科学が広がっていく領域に興味を持ち続けて研究している。特に、シャペロンの作用機構、プリオンやアミロイドを含むタンパク質凝集体の形成機構、細胞内タンパク質動態、新生鎖の生物学。

濡木 理 (ぬれき おさむ)

東京大学理学部理学系研究科生物化学専攻 教授

略歴 1965 年 生まれる。88 年東京大学理学部卒業 93 年同大学院理学系研究科博士課程修了。この間 90-91 年 仏ルイ・パスツール大学 HFSP 研究員、91-93 年 蛋白質工学研究所研究員。94 年 理化学研究所基礎科学特別研究員。95 年東京大学大学院理学研究科助手。2002 年 同助教授。2003 年 東京工業大学大学院生命理工学研究科教授。2008 年 東京大学医科学研究所基礎医科学部門教授。2010 年より東京大学大学院理学系研究科教授。研究の興味は、五感のメカニズムを原子分解能で明らかにすることと基礎研究を医療応用して、難病の治療につなげること。

野地 博行 (のじ ひろゆき)

東京大学工学系研究科応用化学専攻・教授

略歴 1969 年北海道生。93 年 東京工業大学理学部卒業。97 年同大学院総合理工学研究科博士課程修了。97 年 JST 博士研究員、2000 年 JST さきがけ研究員、2001 年 東京大学生産技術研究所助教授、2005 年 大阪大学産業科学研究所 教授。2010 年より現職。この間、2016~19 年 JST ImpACT プログラムマネージャー、2020-25 年 JST さきがけ「高次構造体」領域総括を兼任。ATP 合成酵素の 1 分子生物物理学研究、デジタルバイオ分析法、人工細胞リアクタ工学を研究している。