



令和2～6年度 文部科学省科学研究費助成事業  
学術変革領域研究(A)「物質共生」

# マテリアル・シンバイオシス のための生命物理化学

## 「物質共生」

### News Letter Vol. 5

Dec. 2023

文部科学省科学研究費助成事業  
学術変革領域研究(A)  
領域番号 : 20A205  
領域略称名 : 物質共生  
領域代表者 : 山吉 麻子





目次

文部科学省科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)  
「マテリアルシンバイオシスのための生命物理化学」

報告

「マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学」(物質共生)  
第3回物質共生領域会議(九州大学) . . . . 1

若手シンポジウム

日本核酸医薬学会 第8回年会 若手シンポジウム 2023(名古屋大学) . . . . 3

学会参加記

第32回日本バイオイメーシング学会学術集会(北海道大学) . . . . 5

第45回日本バイオマテリアル学会大会(神戸国際会議場) . . . . 7

海外学会参加報告

19th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society  
(Barcelona, Spain) . . . . 9

教育プログラム

Imaging Boot Camp 2023(北海道大学) . . . . 11

若手研究者の声

寺田知邑(長崎大学大学院医歯薬学研究科) . . . . 13

編集後記 . . . . 15



## 「物質共生vol5発刊」

### 報告

#### 文部科学省科学研究費助成事業学術変革領域研究(A) 「マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学」(物質共生) 第3回物質共生領域会議

2023年5月15日に「物質共生若手シンポジウム」、16-17日で「第3回物質共生領域会議」を九州大学の百年講堂で開催した。丁度、1週間前に新型コロナウイルス感染症の法律上の位置づけが5類に変更となったタイミングでの開催ということもあり、ようやく対面式で領域会議を開催することが可能となった。今回の領域会議は、2期目の公募班が新たに加わって初めての会議でもあり、残りの2年間で本領域がどのような学術に辿り着くのかを占う重要な会でもあった。

領域会議の話に入る前に、今回は本会議に先立って「若手シンポジウム」を開催した。これまでの関連学会の「若手シンポジウム」との共催とは異なり、領域関係グループ内の若手研究者(大学院生、ポスドク)が開催した、初めてのシンポジウムである。計画班・公募班から11名の若手に口頭発表を行ってもらった。若手シンポジウムの事前案内を発表者に通知する際、注意事項として、「幅広い分野の研究者の集まりですので、専門用語などは適宜補足頂きながら発表願います」と送っていたこともあるが、皆、とても分かり易い発表であった。質疑応答も座長だけでなく、積極的なフロアからの質問もあり、とても活発な議論がなされたという印象だ。また、領域会議同様、発表者が次の演者の座長を担うシステムを採用したが、皆、発表だけでなく仕切りも完璧で、時間通りにプログラムを進行してくれた。この点、主催者として改めて感謝の意を表したい。半日という短い時間であったが、とても盛況であり大成功であったと思う。一つ残念なことは、シンポジウム後に親睦会を開催できなかったことが挙げられるが、これは次回の課題としたい。



写真1 若手シンポジウムの集合写真

日付が変わり、翌日からは1日半の長きにわたり領域会議が行われた。今回の領域会議には、計画班10名、公募班20名を始めとして、3名の外部評価者、2名の学術調査官を含め、計66名に参加頂いた。会議はまず、山吉代表より『データの見えざる手』より、「自分が持っているものを持っている人と出会うのも運」というお話を頂いた。領域内を見渡すと、非常に多分野の研究者の集まりであるため、自身の手の届かない、あるいは苦手な分野を補ってくれる出会い(運)が盛りだくさんであったように見え、早速、運を掴んだ方も多かったのではないだろうか。また、外部評価者の丸山先生からも「論文に謝辞を書くのもよいけど、是非『物質共生』を論文のタイトルに入れられるようになるとうよいですね」と、今後の目標・課題を提示して頂いた。16日午前A02班、午後A03班、17日午前A01班が、それぞれ計画班、公募班の順に発表が行われた。多くの方が自身の自己紹介とともに研究背景を説明するとともに、領域内での研究計画・目標を語って

## 物質共生

頂いた。A02の分子解析班では、1期では天然化合物を対象とした弱い相互作用解析を行っている方が多いと思っていたが、2期目では測定の対象がマテリアル（人工分子）を扱っている方が多くなったという印象がある。A03班は皆が独自の免疫調節を目的としたマテリアルを有しており、A01班あるいはA02班とのコラボレーションによりどんな物質共生が達成されるのか非常に楽しみである。A01班の公募班は実は1期の採択者は全員が継続となり、新たに4名が加わった形となった。それぞれが新たな相互作用の解析方法・可視化方法を有しており、A02班、A03班にとっても力強い味方が出来たのではないだろうか。

初日のお昼には外部評価者の佐々木茂貴先生（長崎国際大学）に特別講演として「生命と化学を繋ぐ人工核酸」のタイトルでご講演頂いた。佐々木先生には、ご自身の研究歴から30年後の未来創薬ビジョンまで語って頂いた。リアル（ワールド）のデータをどのようにしてデジタル（ワールド）に表す（移す）か、そこを突き詰めることで創薬プロセスに対して新たな革命が起きるのではと想像できた。近年の生成AIの発展は目を見張るものがあるが、こうした情報技術をいかに創薬技術と融合させ発展させるかが未来医療の鍵となるのは間違いない（私も乗り遅れないようにしなければと痛感した）。最後に、佐々木先生に改めてこれまでの本領域の活動に対してご意見を頂いた。「物質共生の基本的なところに差し掛かっている。キーワードである弱い相互作用の構造解析・合成、解明が共同研究から進んでいると感じる。今後は「物質共生」の学術分野がこういうものだとして世界に発信することが重要・必要である」との励ましの言葉を頂き、計画班はこれまでの領域活動に自信を持てたのではないだろうか。

新たな公募班を迎え入れての最初の領域会議であったが、既に共同研究を始めている研究者もあり“強い相互作用”が早速見られ、非常に良い滑り出しだったように思える。こうして、日本発の新しい学術を世界に発信するための2年間が始まったわけだが、どのような境地に辿り着くのかとても不安でもあり楽しみであると感じた。

最後に本領域会議、及び若手シンポジウムは九大と北九大の共催で行われたが、特に、九大グループ（森さん、新居さん、九大学生さん）が中心に事前準備含め企画して頂きました。九大グループ皆様に感謝申し上げます。  
(A01班 望月慎一)



写真2 領域会議の集合写真



## 若手シンポジウム

日本核酸医薬学会 第8回年会 若手シンポジウム  
(名古屋大学 豊田講堂)  
2023年7月11日 物質共生共催

令和5年7月11日に、物質共生の共催のもと、「日本核酸医薬学会 第8回年会 若手シンポジウム」が開催されました（名古屋大学豊田講堂）。

本若手シンポジウムは、毎年、核酸医薬学会の開催に併せて行われます。当該核酸医薬分野に関連する研究領域で、最先端の研究に取り組んでおられる大学院生、学部学生、ポストドクトラル研究員や若手の先生方を招聘し、若手研究者の研究成果の発表や交流の場となっております。本会は、大会長の岡夏央先生（岐阜大学）と、佐藤一樹先生（東京理科大学）、中本航介先生（エーザイ）、百相義大先生（エーザイ）、橋谷文貴先生（名古屋大学）、本領域からは私と領域代表の山吉麻子先生（長崎大学）が実行委員となって催されました。本会は、大会長の岡夏央先生の挨拶を皮切に講演が始まり、今年度は計14件のご講演がありました。本領域からも核酸医薬分野で活躍されている3名（河本佑介さん（A03・京都大学）、鬼塚和光さん（A02・東北大学）寺田知邑さん（A02・長崎大学（山吉研 D2））にご発表頂きました。

本会では私を含む実行委員が座長を務めました。私にとっては公の学会発表の場で座長を務めるのは始めてであり、非常に緊張しましたが、とても良い経験になりました。冒頭は、野村浩平さん（名古屋大学）のご発表で、現在最も HOT な研究対象の一つである mRNA の化学合成に関するものでした。mRNA は、コロナパンデミックの収束に大いに貢献した「mRNA ワクチン」に代表されるように、新たな医薬品モダリティとして期待されています。mRNA の人工的な化学合成は純度の高い mRNA を迅速に供給できる手法としてその開発が期待されています。当該発表では光分解性保護基を巧みに利用したプライマー設計により、様々な配列を UTR 領域に有する mRNA の効率的な合成方法についてお話頂きました。続いて伊藤里奈さん（北海道大学）から mRNA の送達技術改善を目指した研究成果についてご発表頂きました。汎用される脂質ナノ粒子（LNP）と比較し、送達効率や安定性、合成の煩雑さなどの課題の改善を目的とした新規イオン化脂質の開発についてお話頂きました。

本領域の河本佑介さん（A03・京都大学）のご発表では、新規な dendritic 型の構造を有する核酸の合成とその有用性（ヌクレアーゼ耐性や細胞取り込み、免疫刺激能などの向上）についてご紹介頂きました。これまでにない新たな核酸医薬誕生の可能性を感じさせてくれる非常に興味深いご発表内容でした。寺田知邑さん（A02・長崎大学（山吉研 D2））からのご発表では、アンチセンス医薬の活性を維持しつつ、毒性を抑制することが可能な「BROTHER」技術についてご紹介頂きました。寺田さんは今年度から創業ベンチャー「Liid Pharmaceuticals 社（大阪）」にて本技術を活かした創業研究に取り組んでおり、今後の益々のご活躍が期待されます。鬼塚和光さん（A02・東北大学）からのご発表では、G（グアニン）塩基に対する認識能を上げる低分子化合物 G-clamp の、膨大な

## 物質共生

数の RNA への結合性を一挙に評価する大規模解析手法およびその結果についてご紹介頂きました。特定の RNA モチーフに高い親和性を示していることが示されており、RNA 標的創薬を創生するための優れた手法の一つとして今後の発展が期待されます。また神谷由紀子さん (A02・神戸薬科大学) の研究グループから佐藤史経さん (名古屋大学) に非環状型人工核酸 SNA を基盤とした抗 miRNA の開発に関してご発表頂きました。SNA の自己親和性を抑制するための、Pseudo-complementary 塩基対を有する SNA アミダイトモノマーの合成とその効果についてお話頂き、核酸医薬としての応用が大いに期待されるものとなりました。

その他、ここでは紹介しきれませんが、計算科学的なアプローチを用いた mRNA の配列デザインや新規アプタマーの開発、人工核酸による新規 miRNA の開発など、多岐に渡る非常に興味深い研究発表がありました。様々な切り口からのアプローチ、手法を駆使した登壇者の研究成果の数々は非常に面白く斬新で、新しい創薬モダリティとして注目される「核酸医薬」の今後の発展が、ますます期待される会となりました。

当時の様子が伝わる写真が残っておらず非常に残念ですが、質疑応答も活発で、参加者も例年より多く (総勢 205 名)、大いに盛会となりました。閉会の挨拶は当領域代表の山吉が務め、大会当日の夜は豊田講堂二階のユニバーサルクラブにて懇親会が開催され、若手研究者を中心とした良い交流の場となりました。

(A02 班 三瓶悠)



## 学会参加記 1

第 32 回日本バイオイメーシング学会学術集会（北海道大学）

2023 年 11 月 3～5 日

東京工業大学科学技術創成研究院

岡田 智



2023 年 11 月 3 日～4 日にかけて、第 32 回日本バイオイメーシング学会学術集会が、北海道大学電子科学研究所の三上秀治教授を大会長として、同大学学術交流会館にて開催された。筆者は、本学会の共催団体である物質共生とクロスオーバーアライアンスのどちらにも所属しており、同じさきがけ領域の研究者であった三上大会長を始め各方面の友人と再会できたり、バイオイメーシング学会の先生方との新しいつながりができたりと、個人的に大変感慨深い時間を過ごすことができた。

学会初日は 12 時 50 分に開会であったため、関東からでも当日参加が可能であった。ちょうどその期間、東京は、11 月にもかかわらず 25°C を超える記録的な夏日となったが、札幌の最低気温は 5°C を下回り、関東の服装そのままに現地入りした筆者は自分の準備不足を大いに後悔した。本会は、「BE AMBITIOUS!」をスローガンとして、北海道大学大の小川美香子先生と広島大学の杉田琢磨先生の 2 つの特別講演、4 つのシンポジウムと受賞講演が行われた。学会 2 日目に、「物質と生体の共生をみる」をテーマとして物質共生の共催シンポジウムが開催された。山吉さんと大場さんを座長に、公募班から森本さんと筆者、大場さんのラボから吉田さん、一般演題から産総研の谷さんの発表があったが、多くの質問が飛び交い、本学会のアクティビティの高さを感じることができた。さらに 11 月 5 日には、物質共生の天野さんと阪大産研の永井先生の公開講座に加え、北大医学部、遺伝子病制御研究所、ニコイメーシングセンターの各部局が有する最先端の機器見学会が開催された（筆者は日程の都合で参加できず、残念…）。

本会の演題はどれもレベルが高く、ポスターセッションが 2 日間にわたって行われたこともあって、1 つのポスターに対し徹底的にディスカッションを行うことができた。筆者が所属している分子イメーシング学会では、PET・MRI といった核医学画像診断を含んだ *in vivo* イメーシングや臨床研究に関する発表が多いのに対し、バイオイメーシング学会は光イメーシングを軸に、プローブ・ハードウェア開発や細胞応用に関する発表が多く、分子イメーシングとは全く個性の異なる内容を大いに勉強させていただいた。今回筆者は、MRI プローブの脳神経イメーシングへの応用に関する研究内容を発表したが、質疑応答では、電気生理学、神経科学、NMR の基礎的な観点から、鋭い質問を沢山いただくことができた。生物物理学分野にも近い本会は、マウスやラットを用いた動物実験を日常的に行っている筆者のような研究者にとって、ミクロな視点から自身の研究を省みる良い機会になると感じた。

慶應義塾大学の安田充先生のご講演では、ラマンスペクトルから細胞内水分子の水素結合状態をマッピングし、異なった生理条件下における細胞内の水分子の拡散性の違いを観察するという興味深い発表を聴かせていただいた。また、東京大学の中川桂一先生は、独自に開発された超高時間分解能イメーシング法によって、衝撃波が細胞を透過する瞬間（ナノ秒スケール）を観察することに成功しており、メカノバイオロジーの発展において有望な技術となることが期待された。さらなる

## 物質共生

衝撃は、中川先生と私のマサチューセッツ工科大学留学時期が一緒に飲んだことがあり、約8年ぶりの再会という事実であった。他にも留学時代の仲間2名と再会し、ひとときわ縁がある学会であった。学会2日目の懇親会は、北大内にあるオープンハブ「エンレイソウ」で行われた。発表でご質問いただいた先生方を始め、多くのバイオイメーjing学会の先生方・参加者と交流を深めることができ、サイエンスと人的交流の双方の面において、充実した2日間であった。

最後になりましたが、このような貴重な機会を与えてくださった、三上大会長、山吉さん、大場さん、関係者の方々には、この場を借りて深く御礼申し上げます。



写真1 懇親会にて、物質共生のメンバーでいつもの物質共生オー！北海道は冷え込みが厳しかったが、学会は熱気に包まれていた。



## 学会参加記 2

第 45 回日本バイオマテリアル学会大会（神戸国際会議場）  
2023 年 11 月 6～7 日

2023 年 11 月 6-7 日にかけて兵庫県神戸市の神戸国際会議場にて、第 45 回日本バイオマテリアル学会大会が開催された（大会長：大阪大学 名井陽先生）。新型コロナウイルスの規制緩和に伴い昨年度大会より対面開催となった本学会大会であったが、今年はさらに懇親会も 4 年ぶりに再開された。コロナ禍ゆえに全てがオンライン生活となったこの 3 年間、URL 一つで他人と会話できるようになり、時間と労力を大幅に削減できるメリットは確かにあった。一方で、お互いの顔を見ながら、身振り手振りを交えた意見交換の重要性をつくづく感じるようになった。壇上での発表で感じる熱意や空気感、会議終了後の議論、部屋への移動でばったり会って弾む会話は現地開催でなければ成しえない。本会でもその効果をまざまざと実感したものである。懇親会でも多くの研究者と名刺交換を交わし、更には懇親会后、学生時代お世話になった恩師（京都大学：田畑泰彦先生）の研究室飲み会にお邪魔させていただいた。数年ぶりに恩師とお酒の席をご一緒でき、学生時代を思い出すことができた。研究室の学生とはほとんどが初対面であったが、夜遅くまでお酒を交わすことで距離は一気に縮まった。学会後にお酒を交わすことも現地開催でしか味わえない楽しみと言えるであろう。これからも現地開催が続くことを願うばかりである。

さて、本大会のテーマは、「いのち輝くバイオマテリアル」である。バイオマテリアルは医学・歯学・薬学・工学などの知恵を結集した境界領域である。超高齢社会となる我が国においてはバイオマテリアルへの期待は高まっている。本会では「高分子材料」、「免疫・がん」、「DDS・創薬」、「組織工学」など幅広い分野のセッションが設けられ、異分野の研究者同士が熱い議論を交わす場面も多く見られた。特別講演として、1 日目には Rutgers University の Joachim Kohn 先生がポリアミノ酸の新たな再発見をベースにお話しされた。アミノ酸の底知れないポテンシャルを知ることができた。2 日目にはアメリカ国立衛生研究所の小林久隆先生が光免疫療法の開発についてご講演された。本学会に直結するナノメディシンや組織工学への適用についても盛り込まれ、がん DDS を専門とする筆者も大変感銘を受けた。2 つの特別講演は、まさに「いのち輝く」バイオマテリアル技術であった。ポスター発表においては事前に公開されたハイライト講演の表彰が座長によって行われた（写真 1）。ポスター発表は多くの参加者が集結して活発な議論が交わされていた（写真 2）。修士や博士の学生はこれまでほとんど対面式の学会発表を体験できなかったと思われるため、良い機会に



写真 1



なったのではないか。本領域では、A03 班の荏原先生、A03 班の森先生、A02 班の望月先生のそれぞれの学生が 10 名ほど発表したと記憶している。本領域の「物質共生」においてバイオマテリアルの概念は不可欠となる。今後もバイオマテリアルを一つの柱として本領域の進展を目指していきたい。

本大会が始まると 2 日間があっという間に過ぎてしまったが、様々なバイオマテリアル技術を知る良い機会となった。本大会によって得られた「人とのつながり」によって新しいサイエンスを見出すきっかけとなった人もいないだろうか。最後に、第 46 回日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2024 が 2024 年 10 月 28-29 日に仙台国際センターで開催されることを伝え、今大会の報告とさせていただく。

(A03 班 新居輝樹)



写真 2



## 国際学会参加記

## Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society

2023年10月22日～25日、Barcelona、Spain

神戸薬科大学薬学部生命分析化学研究室

神谷由紀子



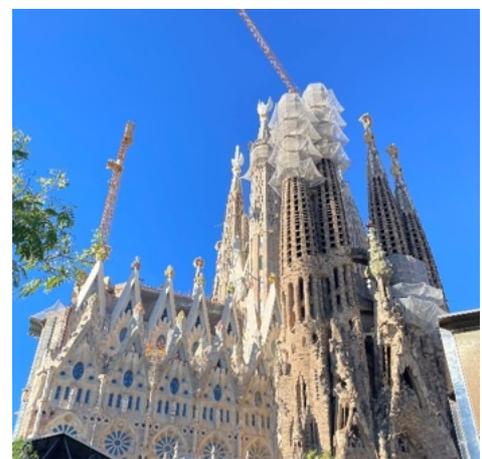
2023年10月22日～25日にかけて、バルセロナにて開催された19th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Societyに参加いたしました。昨年に開催された本会の報告記にありますように、コロナウィルス流行の影響下はオンラインにて開催されていましたが、昨年の大会から対面とオンラインの同時開催で行われており、今年も引き続き同様の形式で開催されました。私個人としましては、本学会への参加は、コロナウィルスの感染が大流行する数カ月前にミュンヘンにて開催された第15回大会以来の数年ぶりとなりました。

本学会では、核酸医薬品の開発を中心に置き、化学から医学、基礎から応用といった分野を横断する内容で構成され議論は多岐に渡ります。核酸医薬品を背景とする科学の発展とともに、本学会のトピックスの内容も移り変わりますが、デリバリーの重要性を日々痛感している私としましては、デリバリーに関連する話題は興味を惹かれるところでした。mRNA ワクチンの成功もあいまって、脂質ナノ粒子 (LNP) には引き続き注目が集まっていました。デリバリー素子として LNP を用いた際の成果を報告する内容はもちろんのこと、細胞内のエンドソーム経路において LNP との融合や、核酸のエンドソームからの脱出に関して、超高解像蛍光顕微鏡を用いて詳細に解析した研究報告は注目に値するものでした。その他にも、抗体やトランスフェリンなどタンパク質を介したデリバリー、核酸に付加した脂質とアルブミンとの複合体形成が、組織送達や細胞内送達に関連する内容など、多様な報告がありました。また、エキソンスキップ核酸の代表として用いられているモルフォリノ核酸について、こちらは細胞内移行能が低い点、腎排泄されやすい点が課題となっていますが、ペプチドの付加や誘導体の開発によってモルフォリノ核酸の課題を克服する試みがなされていました。その他、筋組織への送達、血液脳関門を突破する手法の開発も盛んに行われていました。

もちろんデリバリー手法の研究内容だけではなく、核酸化学の観点から新たな核酸医薬品候補のデザインについても報告がありました。アイデアに基づいてスタートアップを立ち上げ、核酸化学的な解析から in vivo 評価までを精力的に行い、開発を展開していく外国勢の素早さと力強さを感じました。



講演会場は満員でした。



バルセロナと言えば、サクラダファミリア(未完成)。もちろん学会の合間に観てきました。

また、世界を舞台とする学会は参加者が多様です。本学会は女性の登壇者が多い印象ですが、男女比だけではなく、国籍などのバックグラウンドの多様性も考慮している様子が伺えました。

冒頭でも述べましたが、本学会の参加は筆者にとりましては数年ぶりの海外出張でした。またコロナ禍以降の初の海外学会の参加であり、ずいぶんと久しぶりに国外へ赴く機会となりました。本学会へは、前職の名古屋大学にて研究を一緒に進めてくれている現在博士課程3年生の学生とともに参加したのですが、コロナの影響で海外学会への参加の機会を逸してしまっていた学生にとっても良い機会でした。彼にとっては人生初の海外でかなり緊張をしていましたが、本会に参加し自身の研究成果を発表することによって自信が付いたようです。

コロナ禍以前と比較すると、パスポートコントロールの自動化、タッチ決済、e-simの普及など、便利になった点が多く感じられた一方で、インフレと円安により、海外の学会に参加することに対する障壁が高くなってしまいました。それでも、世界から研究者が集まる海外学会にて日本とは異なる空気感の中から学ぶことは多く、この貴重な経験を活かして日々の研究を頑張りたいと思った次第です。



発表を頑張る学生を応援しつつ(左)、ポスター会場で振舞われた美味しい生ハムを食しました!(右)



## 教育プログラム

領域共催で「イメージングブートキャンプ 2023」を開催しました！

2023年9月11~15日

北海道大学

A01-1・大場ラボの主催で、「Imaging Boot Camp 2023」を2023年9月11日~15日に、北大医学部を会場として、今年は完全オンサイトにて実施しました。今年度のテーマは「定量画像解析」。学内外から33名の受講者が集まり、ライブセルイメージングの基礎を座学で学びながら、各企業によるハンズオンセミナーなどの実習・演習を通して、理解を深め実力をつけました。

今年度の特別講演は、東京大学大学院理学系研究科・小澤 岳昌先生による「統計が語る！定量イメージングにおけるプローブ選択と画像解析術」、自然科学研究機構生命創生探求センター・青木 一洋先生による「生細胞蛍光イメージングによる可視化と光操作」、慶應義塾大学理工学部・塚田 祐基先生による「数理モデルへ繋げるためのライブイメージング定量画像解析」の3本立てで、初心者にとってもわかりやすい、系統だった学びを実現することができたと思います。

写真1 開会式で挨拶をする A01-1・大場



## 物質共生

また、受講者が自身のサンプルを持ち込み、参画企業や講師陣に相談しながら観察や解析を行うオプションプログラムも実施しました。プログラム最終日の午後には、グループごとに成果発表会を行いました。4日間の学びで得たこと、それをどのように活用していくかを、各グループが熱くプレゼン。主催側スタッフによる厳選な審査により、最優秀賞、優秀賞、特別賞の授与も行われました。副賞は、協賛企業さまからご提供いただいたノベルティでした。



写真2 ハンズオンセミナー



写真3 閉会式で挨拶をする藤岡（A01-1班）

「物質共生」を解析するうえで不可欠な、ライブセルイメージング。その魅力と底力を多くの受講者が感じ取ることができたようでした。

（A01班 天野麻穂）



## 若手研究者の声

## 私と BROTHERS 核酸研究

長崎大学大学院医歯薬学研究科  
寺田 知邑（博士後期課程2年）

私は、研究室に配属された 2018 年から核酸医薬の技術開発に取り組んできました。私をはじめ取り組んだ研究は、核酸医薬のドラッグデリバリーシステム (DDS) 技術の開発でした。具体的には、生体内で効率的に核酸医薬本体がリリースされるよう設計した不安定リンカーを開発し、核酸医薬の薬効を増大させることに成功しました。最初は、訳もわからず、ひたすらついていくのに必死でしたが、マウスに投与した際に設計通りに核酸医薬の活性が強くなったデータを見た時に、「研究ってなんて面白いのだ！」と感動し、この成功体験が研究に没頭するきっかけになりました。この最中、世界での核酸医薬開発においては、目まぐるしい勢いで臨床開発経験が蓄積される中で、核酸と生体分子との望まない相互作用が肝毒性や腎毒性などの組織障害を引き起こすという課題が浮き彫りになってきていました。特に、米 Pfizer 社と核酸医薬研究を長らく牽引してきた米 Ionis Pharmaceuticals 社の共同開発品である高度に最適化されたギャップマー型アンチセンス核酸 (ASO) 「Vupanorsen」が、第二相臨床試験において肝毒性の影響から開発が中止されたことを知った際、「こんなにも最適化が施された核酸医薬でもヒトでは毒性が出てしまうのか。。。」と非常にショックを受けたと同時に、核酸医薬の安全域を広げるためには大きなモデルチェンジが必要なのではと考えるようになりました。そのような中、指導教員である山本剛史先生から「ASO の生体分子との相互作用点を全て隠し、ASO と生体分子との相互作用減弱することで制御可能なのでは？」というアイデアを伺い、私はそのアイデアを実現するべく新しい研究をスタートさせることになりました。

この頃、研究室の主催者である山吉麻子先生が代表をされている学術変革領域が発足し、光栄にも領域研究に携わらせていただけることになりました。私たちは先に述べた新しい核酸医薬のコンセプトと、領域が掲げる「弱い相互作用」というキーワードに強い親和性を感じました。私たちが BROTHERS 核酸と呼ぶ新しい形の ASO は図 1 に示すように、トーホールド領域を持つ二本鎖核酸です。設計のポイントは、1) ASO の生体分子との相互作用点を遮蔽するため、ASO を「弟鎖」と呼ぶ相補鎖との二本鎖核酸としたこと、2) 平滑末端の二本鎖では薬効が減弱するためトーホールド領域を設けたことです。いずれも「弱い相互作用」が鍵です。いざ、系を立ち上げるぞ！とやる気に満ち溢れ、早速弟鎖の合成に着手しました。しかし、報告通りの合成条件では、収率・純度ともに悪く、使えるような代物が得られませんでした。そこで、山本先生にアドバイスを頂きながら副生成物の同定・縮合条件の検討など一から見直すことで高純度・高収率で目的物が得られるまでに改善し、最終的には最長 18 塩基の弟鎖を 20 種類以上マニュアル合成できるまでになりました。先生からは「もう合成機やん。。。」と言われました。(合成法の詳細は論文の Supporting Information にしっかり記載しました)

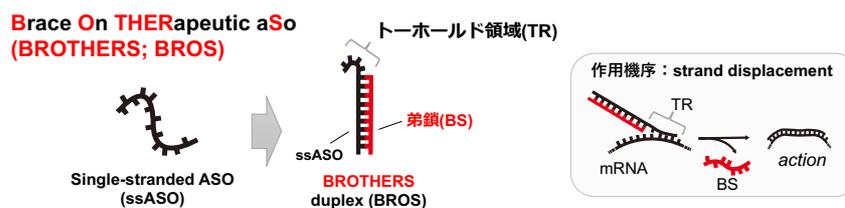
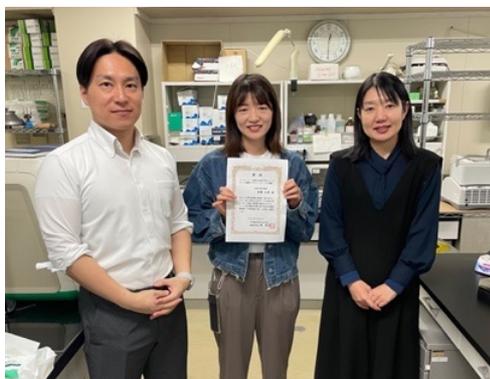


図 1. BROTHERS 核酸の構造とトーホールドを介した strand displacement 反応

さて、弟鎖合成の次なる課題は、トーホールドによる弱い相互作用を介した *in vivo* での strand displacement 反応の実現でした。図 1 に示すトーホールドを介した鎖交換反応は DNA ナノテクノロジーの分野では注目されていますが、生体に応用するには技術的なハードルがありました。様々なアイデアを駆使し、生体内でもトーホールドを介した鎖交換反応が起こっている証拠を提示したものの、論文のレビュアーから「本当に鎖交換反応が生体内で起こっているのか？」と指摘され頭を悩ませました。解決の決め手になったのは、トーホールドを有する弟鎖と同じ結合親和性 ( $T_m$  値) を有する両末端が平滑末端となる相補鎖を用いたことでした。比較したところ、後者では ASO の効果がほとんど得られないことを示すことで裏付けを得、レビュアーに納得をしてもらうことができました。これらの研究成果は、物質共生領域会議をはじめ、様々な学会で発表する機会をいただき、中でも、18th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society (Phoenix) や日本薬学会第 143 年会 (札幌) では poster award や優秀発表賞をいただきました。成果が評価されたことを大変嬉しく思うと同時に、何十本もの弟鎖をマニュアル合成したりと設備が十分に整っていた訳ではない中、長崎大学でここまで深みのある研究ができたこと、やれば何でもできるのだということを実感しました。



左から山本先生、寺田、山吉先生、薬学会年会優秀発表賞受賞時 (写真左)

2022 年 OTS (Phoenix, AZ, USA) での poster award 受賞の記念写真 (写真右)

最後になりましたが、研究生活がスタートして以来、たくさんの失敗を重ねつつも、私が多くの成功体験を積み重ねられ、研究者として成長できたのは、日頃熱心に研究の指導をしてくださる山吉先生、山本先生のおかげです。改めてこの場を借りて感謝申し上げます。BROTHERS 核酸を薬にすることを目標に、これからも日々研究に邁進しますので、ご指導の程、よろしくお願い致します。



## 【編集後記】

学術変革領域研究 (A) 「物質共生」 News Letter も vol.5 を迎えました。今回は、第 3 回領域会議、若手シンポジウム、学会報告に加え、北海道大学発イメージングブートキャンプと称した教育プログラム、さらに本学術領域で活躍している若手研究者の声を掲載しました。福岡で開催された第 3 回領域会議により本格的に本領域後半が始まり、前号で紹介となった新たな公募班メンバーも含め、幅広く活動内容をお送りすることができたかと思えます。特に、今回の報告内容は全てオンラインでの活動報告となっており、コロナ渦で始まった本領域の中でも最も充実した期間となりました。改めて、研究者の活発な交流が必要であることを感じると同時に、これにより本領域研究も今後さらに成長することを期待しています。

さて今回のニュースレターでは、本学術領域研究とともに日々研究に励む大学院生の様子をお伝えしました。私たちの学術領域のホームページにも若手研究者の活動が随時アップデートされており、これらを通してさらに彼らの成長を感じられるかと思えます。未来を担う研究者たちが集う本学術領域では、さまざまな若手研究者が独自のアイデアや情熱を持って研究に挑戦していますので、研究成果が次々に生まれることを期待しています。今後もニュースレターでは、彼らの活躍を取り上げていきたいと思っております。

次回 News Letter も多くの活動報告、趣向を凝らした内容をお届けできるよう、領域一同、強く相互作用していきたいと思っておりますので、引き続き楽しみにして頂けたら幸いです。

植畑拓也

## 「物質共生」 News Letter vol.5

発行日	2023 年 12 月 発行
発行責任者	山吉 麻子 (長崎大学)
編集責任者	植畑 拓也 (京都大学)
令和 2~6 年度文部科学省科学研究費助成事業 学術変革領域研究(A)	
「マテリアルシンバイオシスための生命物理化学」(物質共生)	
領域 HP	<a href="https://material-symbiosis.jp/">https://material-symbiosis.jp/</a>
連絡先	<a href="mailto:material.symbiosis.2020@gmail.com">material.symbiosis.2020@gmail.com</a>