

ナイスステップな研究者から見た変化の新潮流

東京大学大学院 総合文化研究科先進科学研究機構 加藤 英明 准教授インタビュー

－創薬標的として重要な膜タンパク質等を視る・識る・創る 研究の国内外への展開及び有用ツールの開発－

聞き手：企画課長 氏原 拓

科学技術予測センター 主任研究官 伊藤 裕子

加藤英明氏は、人の生理的な活動に必須の役割を果たす“膜タンパク質”を対象として、タンパク質の構造を視る・構造を識る・構造を創るという観点で国内外に共同研究を展開し、多くの成果を上げている。その成果は、医療への応用の可能性といった社会的インパクトだけではなく、様々な研究分野で利用可能な有用な研究ツールの創出といった科学的インパクトを含む。科学技術・学術政策研究所 (NISTEP) は、これらの成果に着目し、2019年に「ナイスステップな研究者」の1人として加藤英明氏を選定した。

加藤氏は5年にわたる米国での研究生活に区切りを付け、2019年4月1日に日本で研究室を構えたばかりである。

今回のインタビューでは、研究を志したきっかけ、研究上のブレイクスルー及び日米の研究環境の違いなどについて幅広く伺った。



加藤 英明 東京大学大学院
総合文化研究科先進科学研究機構 准教授

研究者以外の道を考えたことがなかった

－ まず、研究者を志したきっかけについてお聞かせください。

父親が数学者だったこともあり、幼少の頃から数学パズルで遊ぶなどしていたので、割と早い段階から研究者になりたいという目標は固まっていました。研究者になるか、他の職に就くかではなく、どの分野の研究者になるかということで悩んでいました。最初は数学者、中学生くらいから生物に興味が出てきたので生物学者と思うようになりました。

中学の頃に、絵が付いた「免疫」の本を読みました。身体の中に異物が入ってきたときにいろいろな細胞が協調して働いて異物をやっつける、と。どの細胞が司令官として働いて、どの細胞が直接に異物をやっつけるというのを漫画っぽく描いてありました。ゲーム感覚で外敵をやっつけるというのが個人的に面白

かったです。そういうことが自分の身体で起きているということに新鮮な驚きを感じ、その頃から生物全般に興味を抱くようになりました。

高校の頃には完全に生物学者と決めていて、井出利憲先生の書かれた「分子生物学講義中継」という教科書を繰り返し読んでいました。

海外の研究室も見て、国内の構造生物学の研究室に決めた

－ タンパク質の構造の研究をやろうと考えたのはいつ頃からでしょうか。

タンパク質の構造をやろうと思ったのは大学3、4年の頃からです。興味の対象が2つあり、1つは神経科学、もう1つがタンパク質の構造解析（構造生物

学)で、まだどちらか決めていなかったです。その頃、東京大学理学部の国際派遣プログラム(春休みに海外の大学で10日間くらい学ぶ)の選考に通り、ケンブリッジ大学とオックスフォード大学に行って神経科学と構造解析のラボを半分ずつ見てどちらも好きだなと思いました。

大学4年の卒業研究では神経科学のラボに入りました。が、当時の神経科学の研究は遺伝子改変したマウスを創るだけでも相当な時間がかかり、グループで研究するために個人の貢献の割合が少ないことが多かったため、少し物足りなくなりました。大学4年の夏には自費で、ロックフェラー大学、ペンシルベニア大学、ウィスコンシン大学、スタンフォード大学の神経科学の研究室を回り、国内の研究室も2、3見学しました。いろいろ見て、神経科学の研究をするなら米国で、構造生物学の研究であれば日本でも米国に負けていないと感じました。結局、個人で進めることができる構造生物学の方が性に合っていると思い、修士1年から構造生物学のラボに移りました。

ただ、依然として神経科学も好きだったので、大学院の研究テーマの1つに、神経科学において光遺伝学(光で機能を操作する技術)に使われるチャンネルロドプシンの構造解析か、嗅覚受容体の構造解析をやりたいといいました。ラボでもチャンネルロドプシンの構造解析をちょうどやろうとしていたタイミングでしたので「良いじゃないか」ということになりました。

光遺伝学がマウスに適用されて *in vivo* の研究がされ始めたのが2007年頃でした。学部卒業が2009年なので、面白い技術が出たなという感じで認識していました。光遺伝学を使って神経科学の研究をすることよりも、光が通ったときだけ特定のイオンが細胞膜を通るとするのはタンパク質にどのような変化が起きているのか、これを明らかにすることの方が面白いと考えてタンパク質構造の研究に進みました。

ブレイクスルーは自分で呼び込んだ

— タンパク質構造の研究において次々に成果を出されていますが、その理由は何でしょうか。ブレイクスルーはありましたか。

膜タンパク質のチャンネルロドプシンの結晶化において、ブレイクスルーがありました。従来、結晶化は蒸気拡散法と呼ばれる手法で行われることが多く、修士の頃はこの方法で結晶化を試みていました。しかし、修士1年はノーデータで2年の前半までほとんどデータがありませんでした。

別の結晶化の方法として、脂質キュービック相法がありました。技術自体は古く1996年に開発された

方法で、2007年にほとんど誰も構造を解いたことなかったGPCR(Gタンパク質共役型受容体)の構造解析に利用されるまで、余り注目されていなかった方法です。

これを使おうと考えました。当時結晶化に成功していたタンパク質がチャンネルロドプシンに似ていたからです。研究室では誰もやっていない方法でしたので、京都大学で実験手法を習いました。

それでやってみたら、すんなり結晶が出ました。更に当時、SPring-8で新しいビームラインのBL32のプロトタイプが動き始めていて、それを使わせてもらったら良いデータが取れました。結晶化の脂質キュービック相法とSPring-8の非常に強いマイクロフォーカスビームラインのBL32が使えたということがきれいにかみ合っとうまくいきました。

博士課程を修了するまでに2、3のタンパク質の構造を解いていますが、基本的に戦略はほぼ同じです。

米国のトップ研究室で5年間研究生活を行い、帰国した

— 博士号取得後の研究室はどのように決めましたか。

一度は海外に出たいと考えていました。その後は日本に帰ってもいいし、海外に残ってもいいと、特に決めていませんでした。ただ、分野をリードしている研究室に所属し、その研究環境というのはどういうものか肌で学んでみたいというものがありませんでした。

その観点から、2007年に脂質キュービック相法を使ってGPCRの構造解析に成功し、その5年後の2012年にノーベル化学賞を受賞したスタンフォード大学のブライアン・コビルカ教授と、もう1人別のノーベル賞受賞者の2人に面会し、コビルカ教授の話に共感したこと、以前自分が国際学会で行った口頭発表を覚えていてくれたこと等からコビルカ教授の研究室に行くことを決めました。カリフォルニアの気候はいいし、楽しい5年間でした。

— 2019年4月1日に帰国して現職に就かれました。職探しはどうしましたか。

米国でもジョブハンティング(職探し)はしていました。日本で2か所、米国で5か所くらいに出して、米国でもインタビュー(面接)に呼ばれたのがいくつかありましたが、そのときには東京大学からオファーが来ていました。

タンパク質を視る・識る・創るは、生命現象の理解や疾患治療につながっている

－ 先生の研究内容を一般の人にわかりやすくいうとどういふことでしょうか。

根幹にあるのはタンパク質の形を視ることです。我々の身体の60%が水で、残り40%の半分がタンパク質です。身体はタンパク質が浮かんでいるスープみたいなもの。人の場合であれば、1万9000から2万種類くらいの遺伝子があり、そのそれぞれが異なるタンパク質をコードしています。それぞれがいろいろな機能を持って、協調的に働くことによって人の身体ができています。

タンパク質は化学的には単純で、アミノ酸と呼ばれる20種類の部品があって、それらが紐にビーズをつなげたみたいに一直線に並んでいるだけ。でも、その機能は驚くほど多様です。例えばロドプシンと呼ばれるタンパク質は目の中であって、ロドプシンが光を受け取って活性化しているおかげでモノが見えています。お酒を飲んだとき、アルコールデヒドロゲナーゼとアセトアルデヒドデヒドロゲナーゼと呼ばれるタンパク質がアルコールを分解しているからお酒に強い人は二日酔いになりません。免疫において異物を捕まえる、やっつけるのも突き詰めれば全部タンパク質です。

タンパク質は我々の身体のあらゆる生理機能に関わっています。では、アミノ酸が一直線に並んだだけなのに何でそんな複雑な機能ができるのでしょうか。それはどうしてかという、エネルギーを最小化するようにタンパク質が折りたたまれるからです。アミノ酸がどういう順番で並んだかによって、折りたたまれた形が変わりそれぞれの機能を発揮するので、複雑な機能を持つことができるのです。折りたたまれた後の形を視ないと、何でそのタンパク質がそれぞれ別な機能や複雑なことができるのかわからないので、タンパク質の形を視て、機能を理解することをやっています。

タンパク質を視た後で、そこからどういう情報を抽出するのが腕の見せ所です。こういう形のこの部分が機能を発揮するのに重要だということを、いろいろな角度から確かめなければなりません。これがタンパク質を「識る」というステップです。

タンパク質の形と機能の対応関係を理解することができれば、形を少し変えることで機能も少し変えることができます。例えば、もともと研究ツールとして使われているタンパク質の形を変えれば、もっと使いやすい研究ツールを創ることや、全く新しい研究ツールを創ることもできます。また、自然界にない新しい

タンパク質も創ることができます。これがタンパク質を「創る」ということです。

タンパク質を変えなくても、タンパク質にくっつく小さな化合物を創ってそれをタンパク質に付けることによって、タンパク質の機能を変えることもできます。そういう化合物は何になるかという、薬にすることができます。例えば、ある患者のタンパク質の機能を正常に戻してあげるような化合物をデザインするとします。それは、投与することで薬として働くことができます。

－ 研究成果の出口は何でしょうか。

コビルカ教授のところで行っているGPCRというタンパク質では、出口が創薬です。大学院の頃からやっている光遺伝学のツールであるチャンネルロドプシンの出口は、研究ツールです。将来的に疾患治療には使われる可能性はありますが、そのものが薬になるわけではありません。

疾患治療への応用としては、例えばパーキンソン病などの重度の振戦に対する手術療法として、電極針を脳に刺して神経細胞を興奮させる脳深部刺激療法というのがありますが、その代わりに、目的の神経細胞のみにチャンネルロドプシンを発現させて光で活性化するというのがあります。針を刺さずにすみますし、目的の神経細胞以外を興奮させずにすむので侵襲性を下げることができると考えられます。また、ペースメーカーは電気で動いていますが、これを光で動かすということも考えています。2019年にScience誌に論文発表した新しいチャンネルロドプシンは、今までのロドプシンよりもパワフルで、心臓全体を動かすことができるのではないかとということで、米国の研究室と組んで生体ペースメーカーを作ろうとしています。

クライオ電子顕微鏡は構造生物学の発展を牽引する

－ これまでのお話を聞いて、構造生物学の分野が急速に動いていると感じました。

脂質キュービック相法ができるまでは、膜タンパク質の構造を1つ解くのに5年以上かかっていました。コビルカ教授が2007年に解いたタンパク質も、やり始めてから21年かかっています。脂質キュービック相法が使えるようになり、膜タンパク質に関しては3~5年で構造が解けることも珍しくなくなりました。これがすごいブレイクスルーといわれていましたが、最近では2017年にノーベル化学賞を受賞した、クライオ電子顕微鏡を使った構造解析の手法が

出てきました。

クライオ電子顕微鏡を使うことで、早いときは数か月程度で今まで解けなかった構造が解けるというケースが出てきました。スピードが速くなってきた分、競争も激しくなっています。ただ、個人的にはこれはウェルカムな流れだと思っています。これまで構造を解くだけでいっぱいだった構造生物学者が、構造を解いた後で新しいタンパク質を創ったり、創薬として使える化合物を創ったり、何か別のことをする余裕が生まれてきているわけですから。

構造を解く構造生物学から、構造を解いた後でその結果を使って新しいことをして疾患治療や生命現象の理解に役立てるという方向の、もっと生命科学寄りのことができるようになってきているというイメージがあります。

日本全体でクライオ電子顕微鏡の絶対数が不足している

ー 日本のクライオ電子顕微鏡の導入は遅れているようですが。

米国や中国に比べて、日本の導入が遅れているのは間違いないです。ただ、東京大学という大学レベルで見ればそこまで悪くありません。何とか戦えているという印象です。

ハイエンドのクライオ電子顕微鏡には、加速電圧が200keV くらいのもの(2.5~3 億円)と300keV のもの(5 億円以上)の2 種類あり、東京大学では前者を用いて実験の条件検討(スクリーニング)を行い、後者でデータを取るような運用が多いです(データコレクション)。

日本全体では、300keV のTitan Krios は東京大学に今1 台あり2 台入るので計3 台、大阪大学3 台、OIST 1 台で、それ以外にはありません。満足に研究できるところが限られてきています。例えば構造生物学の研究者がこれから独立して研究室を構えようと考えたとき、クライオ電子顕微鏡を使って研究していきたいのであれば、ある程度アクセシビリティの良い大学でないと選択肢に上りません。そうでない大学で構造生物学者のポジションが空いたとしても、行ったところで何をすればいいのかとなりかねません。

知り合いの地方大学の研究者は、利用のために東京大学まで来ています。スクリーニングを5、6 回でデータコレクションを1 回のサイクルで研究すると考えますと、旧帝国大学(旧帝大)など主要都市の大学に少なくともスクリーニング用のクライオ電子顕微鏡がないと、日本全体の総合力として見たときに大分弱いです。更にデータコレクション用が東京大学、

京都大学、大阪大学、名古屋大学、東北大学、九州大学などにあれば、研究の底上げになりますし、若い人が独立を考えたときの周辺地域のポジションづくりにも役に立ちます。

問題になってくるのは、クライオ電子顕微鏡は保守費用が年間1~2000 万円かかる上に維持費もかかることです。更に専用スタッフがサポート要員として常駐しないと難しいです。クライオ電子顕微鏡は装置を買うというより、ファシリティを創るというイメージです。それができないといけません。米国や中国はその辺を含めて、うまくシステムを創っているという印象を受けます。

日本に帰国して困ったことは共通機器がないことである

日本に帰国して一番困ったことは、共通機器(コアファシリティ)が全くないことです。一から全部買わなくてはならないので、ものすごくお金がかかります。米国や中国では当たり前のようにシェアしているものを全部自前でそろえるというのは、スペースも無駄でお金も無駄です。

問題は、日本では学部の現状の形がコアファシリティを創るのに向いていないことだと思っています。学部の中の小さな学科単位で大きな研究分野をカバーしようとする学科編成が多いのですが、大きな分野をカバーするということは手広くいろいろな分野の人を採ってくるということです。なので、共通する技術や研究テーマがありません。そうするとコアファシリティを創るというときに、誰かが欲しいという機械を他の誰も使わないということになり、話がまとまりません。

海外では、Department of Structural Biology(構造生物学学科)やDepartment of Neuroscience(神経科学学科)など、同じ分野の人たちが集まるので、コアファシリティを創りやすいです。コアファシリティがあると若手の独立は格段に楽になります。

日本で好感が持てたのは、WPI 拠点です。いい仕組みだなと思います。特に東京工業大学の拠点ELSI(地球生命学研究所)はシェアラボにしています。宇宙生物学に興味がある人たちだけを集めて共通機器をたくさん導入し、実験スペースも一部シェアしています。若手が多く、立ち上げの資金も余り要らなかったと聞きます。また、半分近くが日本人ではなく、公用語が英語になっていると聞きました。こういうのが今後増えていくとすごく良いと感じます。

日本と米国では研究室の構成員が大きく異なり、これが全体的な戦力に影響する

ー 日本と米国との研究環境の違いは何でしょうか。

研究室の構成員に違いがあります。米国は主戦力がポストドクターです。例えばコビルカ研究室では、コビルカ教授がトップでその下にポストドクターが13人くらいいて、学生が1人くらいで秘書さんが1人くらいという形で、大体15人のメンバーです。米国では5~15人の構成のラボが一般的です。

それに比べて日本はラボサイズが全体的に大きいのです。20人クラスのラボも珍しくありません。ただし、構成員のほとんどは学生です。ポストドクターと学生では研究者としてのレベルがかなり違います。学生も博士課程に入ると技術や知識の面でポストドクターに近くなります。日本のラボは見かけの人数は多いですが、修士課程を終えて就職する学生も多いため、全体的な戦力という面で、米国の小規模な研究室の方が力があります。

また、コビルカ研究室のようにポストドクター8割、学生2割の環境で、もまれていたような学生は、ポストドクターのレベルまで上がってくるのが早いです。

日本で研究室のポストドクター数をいきなり増やすのは難しいでしょうが、博士後期課程の学生比率が上がるよう、博士学生の経済状況や就職状況を改善し、向上させる仕組みを作るだけでも、各研究室が持っている力は大幅に上がるだろうと感じます。

構造生物学という枠組みにとられない大きな生物学分野を創りたい

ー 今後の研究活動の抱負についてお聞かせください。

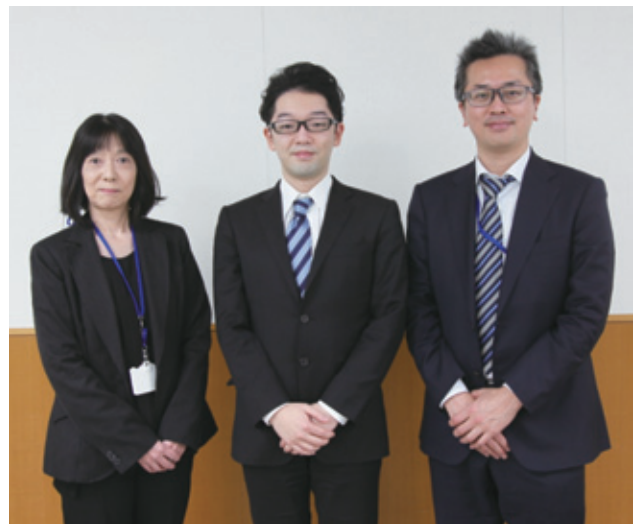
タンパク質の構造解析は、今後研究分野というより1つの実験技術になっていく可能性は高いと思います。そこで収まっていたら駄目ではないかと。何かを知りたい・創りたいというモチベーションがあって、そのゴールに向かっていくための1つの実験技術がタンパク質構造解析になってきているので、構造を視て、タンパク質の機能を理解し、それを次につなげる必要が出てきていると思っています。ツール開発や創薬シーズ探索などの部分をもっと強化して、構造を視たらこういうものができるぞというものを見せていきたい。

今はその部分を手探り感でやっていますが、構造を解いて・変異を入れて・できたツールを評価して・そこからもう一回構造を解いて、というサイクルをあ

る程度パイプライン化していきたいです。データが蓄積してくれば、今度は機械学習などのアプローチを加えることで、更に効率的に新しいツールを手早く作れるようになるのではないかと考えています。新しいアプローチを加えながら、構造生物学という枠組みにとられないでもう少し大きな生物学分野というのを創っていきたいです。

ー 若手研究者へのメッセージをお願いいたします。

文部科学省などの方と話していて感じるのは、若手が抱える危機意識や現在の研究に対する不満点は、既にある程度共有できているということです。徐々に良い方向に動いている面も多分にあるため、そんなに将来に悲観しないでほしいと思っています。キャリアプランに不安を持つのはわかりますが、選択肢は海外まで目を向ければものすごく広いです。自分は大学の教員として大学側を良くしていきたいと思ひますし、文部科学省などの行政官も良い方向に変えていきたいと思ひてくれていると思ひますので、研究に興味があつて、こういうものを学んでいきたいというのがあれば、過度な不安を持たずに思い切って飛び込んでくれると思ひます。未来は明るいと思ひるので、一緒に研究を楽しみましょう。



左から、伊藤、加藤准教授、氏原