

IIII 宇宙における高品質タンパク質結晶化技術の伝承と可能性 IIIII
(解説)

平成 26 年度採択地球観測技術等調査研究委託事業
「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」について：
宇宙科学研究拠点形成の取り組み

裏出 良博

**Research Base Initiative of Space Science of High Quality Protein Crystallization
Technology Project**

Yoshihiro URADE

Abstract

This project aims to create a research initiative of high quality protein crystallization technology under a microgravity condition of the international space station (ISS). This technology has been developed in Japan through almost 20 years of effort and obtained many outstanding results, including development of orphan drug for patients with Duchenne muscular dystrophy, which is highly reputed from NASA and Boeing. The enzyme-utilizing and/or drug-developing companies in Japan strongly wish to use this technology, waiting for its maturation for applying to their product development. Although both the technology and the demand exist in this field, we have problem in a talent raising system. The technology was developed by individual labs and maintained within each lab, yet not shared with other labs. Therefore, a high barrier exists for young researchers to use, develop and diffuse the technology further. To solve these problems, we focused on three tasks in this program: (1) formulation of the technology platform, (2) technology transfer from senior to young researchers, and (3) building up the international and industrial network. In 2015 and 2016, we created a homepage of this research initiative (<http://www.spaceprotein.com>) and organized workshops for young researchers 7 times and international symposia and workshops twice. Through those activities, we have educated almost 150 young researchers for these 2 years and expanded the size of research initiative from the charter members of 6 to 30 and more at the end of 2016.

Keyword(s): Protein crystal, X-ray crystallography, Neutron crystallography, Drug development, International symposium, International space station

Received 11 November 2016, Accepted 12 January 2017, Published 31 January 2017

1. はじめに

筆者は 1997 年に初めて、スペースシャトル「アトランティス号」を使った宇宙での蛋白質結晶化実験に参加した。この宇宙実験は、当時、稼動していたロシアの宇宙実験室「ミール」の空調機を補修するための緊急フライトを利用して、突然にチャンスが訪れたもので、これを契機として、2 度目の宇宙実験が企画され、2003 年 1 月の「コロンビア号」を使った科学研究専用の宇宙実験に参加した。しかし、この「コロンビア号」は、宇宙実験を無事終了して帰還の途中、空中分解事故を起こし、宇宙実験を遂行した搭乗員

全員が殉職するという悲惨な最期をとげた。彼らの遺志を継ぐ形で、その後はロシアの宇宙輸送船「プログレス」と「ソユーズ」、国際宇宙ステーションを利用した実験に切り替え、現在までに 10 数回の宇宙実験を継続している。筆者が研究している造血管型プロスタグランジン D 合成酵素は様々な炎症に関与し、現在も治療法の無い難病であるデュシェンヌ型筋ジストロフィーの筋萎縮の進行にも関わっている。そして、宇宙実験を利用しながら開発された本酵素阻害剤の臨床試験が 2014 年 9 月から日本で始まり（第 I 相試験, Clinical Trials. gov 登録番号 : NCT02246478, 前期第 II 相試験, Clinical Trials. gov 登

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
Project Representative, Professor, International Institute of Integrative Sleep Medicine, Tsukuba University, 1-1-1 Tennodai,
Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan.
(E-mail: urade.yoshihiro_ft@u.tsukuba.ac.jp)

録番号：NCT02752048), そのニュースは世界に発信されて世界の筋ジス患者の家族に大きな希望を与えている。この研究成果は「宇宙実験の人類に対する大きな貢献」として世界から注目され、宇宙実験を支援している米国 Boeing 社がビデオニュースを作製してホームページで紹介し、YouTube (<http://www.youtube.com/watch?v=tKV-9mrvo40>) に公開している。また、アメリカ航空宇宙局 (NASA) も、この研究成果をビデオニュース (http://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/news/crystals) で世界に発信している。これらの研究成果は宇宙実験との出会いがなければ成し得なかった。

「国際宇宙ステーションの微小重力環境を利用した高品質蛋白質結晶化技術」は、スペイン・グラナダ大学で開発された方法を導入して、日本が独自に改良を重ねてきたものであり、その技術をロシアやマレーシアなどの研究者が活用して着実に成果を上げている。これらの成功を受け、米国は 10 年間停止していた「蛋白質関連の宇宙研究予算」を 2013 年に年間数億円規模で復活し、数千万円単位での研究費の交付を再開した。一方、日本では JAXA により年間 1-2 回の宇宙実験機会が提供されるが、研究費の交付は数年前から中止され、利用環境の整備、特に、宇宙実験技術の伝承や若手の人材育成が遅れている。これは我国にとって将来の宇宙科学と宇宙産業における国際競争力の懸念材料である。

その現状で、文部科学省から地球観測技術等調査研究委託事業の募集が平成 26 年 9 月に開始された。当時、筑波大学主幹リサーチ・アドミニストレーターであった王淑珍

博士 (現・東京大学) から本事業の紹介があり、「国際宇宙ステーションの微小重力環境を利用した高品質蛋白質結晶作成の研究拠点」を作ろうと思い立った。そこで、宇宙実験の経験豊富な先生方に呼びかけ、送っていただいた技術資料を基に、経済学者である王博士に編集をお願いして申請書を完成させ、書類審査と 2 次面接を無事通過して、平成 26 年度「宇宙科学研究拠点形成プログラム」への応募 29 件中 4 件採択という厳しい審査の末、本事業の採択が決定した。以下に本拠点形成事業の概要を解説する。

2. 事業構成と目標

当初の構成メンバーは、裏出良博 (筑波大学)、五十嵐圭日子 (東京大学・准教授)、朴三用 (神奈川科学技術アカデミー・プロジェクトリーダー)、田仲広明 (コンフォーカルサイエンス・代表取締役)、中川敦史 (大阪大学・教授)、樋口芳樹 (兵庫県立大学・教授) であり、いずれも 10 回以上の宇宙実験を行い、世界最高レベルの高分解能 (~0.5Å) に迫る X 線結晶構造の決定や、中性子線構造解析用の大型の高品質結晶作製などの実績を持ち、研究対象も創薬関連からバイオマスや水素発生まで多岐に渡る。王博士が本事業専任の事業連絡者として各構成メンバーを繋ぎ、コミュニティ形成から、技術プラットフォーム形成、若手研究者への技術伝承、国際ネットワーク形成などを企画し、若手への技術伝承環境の整備や若手の宇宙実験への参入障壁の低下を進めている。その後の組織組換えや新規参入機関を加えた現在の国内外の参加機関の構成を Fig. 1 に示す。

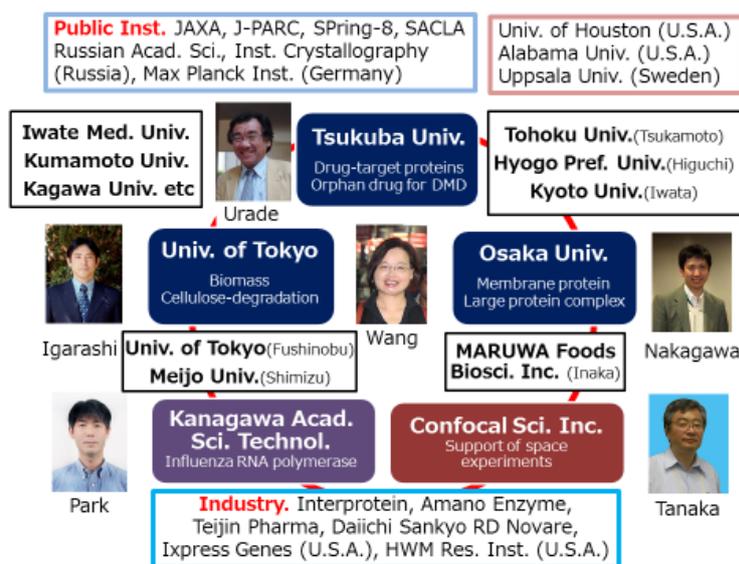


Fig. 1 Members of Research Base Initiative of Space Science of High Quality Protein Crystallization Technology Project When we started this project in 2015, we have only six organizations. Now, many universities, public institutes and companies joined to this program. Many foreign organization also joined us, expanding the community to the international base.

本事業では、日本が宇宙科学分野で世界を牽引し続けるために以下の3つの目的を掲げている。

- 1) 宇宙実験のための革新的技術開発：国際宇宙ステーションの微小重力環境を利用した高品質タンパク質結晶作製のための革新的な技術開発を行う。
- 2) 宇宙科学実験技術のプラットフォーム化：既に蓄積されている宇宙実験を成功させるためのノウハウを拠点に蓄積して公開し、若手研究者の育成環境を整備して、宇宙実験への新規参入障壁を低下させ、拠点の拡大を図る。
- 3) 国際シンポジウムの開催：海外の専門家を招聘した国際シンポジウムを開催して、日本発の宇宙科学実験モデルとして海外で高く評価されている「高品質タンパク質結晶化実験」の成果を国内の若手研究者に知らせ、彼らに海外の宇宙科学研究者と直接討論する機会を与える。さらに、海外の研究者に日本の研究成果を示して、海外の宇宙実験機関との連携を深化させる。

3. 事業活動

平成27年3月の本事業開始の際に、全参加機関が出席する「キックオフシンポジウム」を東京大学・弥生講堂で開催した。研究発表は以下のようにシニアと若手の2部構成で実施した。

シニアの部の研究発表：樋口教授、中川教授、田仲社長、裏出による発表を行なった。

若手の部の研究発表：朴プロジェクトリーダー、五十嵐准教授と東京大学の伏信進矢教授による発表を行なった。

また、研究成果の最終的な目的は産業に革命的なインパクトを与えることなので、企業を含む需要サイドからの発表も行なった。

技術の需要サイド：インタープロテイン（株）の細田雅人社長と天野エンザイム（株）・岐阜研究所の小池田聡フロンティア研究部長が、それぞれ、今後の医薬品及び酵素製品開発における宇宙蛋白質実験の歴史的な重要性を語った。

技術の供給サイド：宇宙実験機会を提供する宇宙航空研究開発機構（JAXA）の松本邦裕技術領域リーダーと、大型の蛋白質結晶を用いた中性子線回折実験装置を開発する茨城大学フロンティア応用原子科学研究センターの目下勝弘准教授が、それぞれの技術開発の研究発表を行なった。

本講演会は、宇宙での結晶成長実験の日本の経験者が初めて一同に会した記念すべきイベントとなった。最新の宇宙実験の研究成果が紹介され、まさに圧倒的で迫力のある研究発表会となった。

キックオフ会議に先立つ意見交換会において、全構成メンバーが参加して本事業の目的の共有化を図り、3年間の活動方針を決定した。上記の3つの目標を達成するための

活動経過を以下に示す。詳しくはホームページ（<http://spaceprotein.com>）を参照されたい。

3.1 革新的技術開発

日本が宇宙科学分野で世界を牽引し続けるために、国際宇宙ステーションの日本実験棟「きぼう」を利用した宇宙実験を通して、

- 1) これまでに取得した最高分解能の構造データを超える、世界最高レベルのX線結晶構造解析（分解能 $\sim 0.5\text{\AA}$ ）に迫るX線回折データが取得できる高品質蛋白質結晶化技術、
- 2) 蛋白質分子中の水分子や水素原子の位置の同定に優れた中性子線結晶解析に使用できる 1 mm^3 以上の大型結晶を安定的に作製する方法、

の2つの技術開発を進めている。その結果、五十嵐准教授らが宇宙実験の成果を利用して決定したセルラーゼの結晶構造解析成果1)が、タンパク質結晶構造の世界最高分解能（ 0.64\AA 分解能）のギネス記録認定を受けた。

3.2 宇宙科学実験技術のプラットフォーム化

これまで各構成メンバーが蓄積してきた宇宙実験の試行錯誤の結果をデータ化し、共有することを目的として、技術研究会や実習セミナーを定期的に開催している。平成27年度は4回の技術プラットフォーム形成研究会を開催し、積極的に若手研究者の育成環境の整備を行っている。特に、第2回は協力機関である㈱丸和栄養食品の伊中浩治社長の好意により、同社での1泊2日の研修会を開催した

(Fig. 2)。さらに、第3回は後述する国際シンポジウムで招聘したスウェーデン Uppsala 大学の Terese Maureen Bergfors 女史により、EU 諸国で若手研究者用に開催されているタンパク質結晶化の教育実習セミナーを、日本で始めて東京大学において開催した (Fig. 3)。平成28年度には、第5回の研究会を朴教授の企画により神奈川科学技術アカデミーを会場として開催し、同研究所の杉山佳奈子研究員と吉田尚史研究員、ギネス記録を獲得したセルラーゼに関する論文の筆頭著者である中村彰彦助教（自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター分子科学研究所）らが研究発表を行った (Fig. 4 right)。第6回は協力機関である京都大学の岩田想教授の企画により淡路夢舞台において理化学研究所との共同研究会として開催した (Fig. 4 left)。第7回は再度、㈱丸和栄養食品での1泊2日の実習セミナーを行った。これまでに150名程度の若手研究者がこれらの研究会やセミナーに参加した。

この技術研究会の特徴は、以下の5点があげられる。

- 1) 国内の若手研究者に、国内外の有名な高品質蛋白質結晶化の先生から直接、学ぶ機会を与え、世界的な蛋白質結晶の教育を体験させる。

- 2) 宇宙実験の失敗点の整理を通じて実験を成功に結びつけるため、高品質蛋白質結晶化の専門家による講習会を開催する。講義と講習を一体化し、さらに、専門家の指導のもとで、多くの失敗と成功を疑似体験できる学習機会を与える。
- 3) 講習会で得た知識やノウハウを実際の現場に戻って再現し、その結果を再度発表する機会を与える。
- 4) 講習会と研究会において、構成メンバーの専門家がこれまでの経験を体系的に整理して、若手研究者に伝承する。
- 5) 合宿形式の技術プラットフォーム形成会を開催して、若手研究者同士や専門家との間での交流を図る。これらの研究会では、経験がない若手研究者が宇宙実験に参加し易い環境を整えるため、宇宙実験の問題点を整理

2nd Space Experiment Workshop MARUWA Foods & Biosciences Inc.



Fig. 2 The 2nd Workshop of Space Protein Crystallization Technology. In Sept. 24th -25th, 2015, we organized a 2-day workshop for space protein crystallization technology. In this workshop, the young researchers sent their samples of crystallization to Dr. K. Inaka, MARUWA Foods & Biosciences Inc. (the left end of the lower left photo), and Mr. H. Tanaka, Confocal Science Inc. These senior industrial researchers repeated the same procedure as that used by each junior researcher to crystallize protein and suggested modification of the protein purification or the crystallization condition to improve the success rate of space experiments.

EU Lab Course of Protein Crystallization By Terese M. Bergfors, Senior Scientist, Uppsala Univ., Sweden



Fig. 3 EU Lab Course of Protein Crystallization. In Oct. 27th -28th 2015, Ms T. M. Bergfors, Senior Scientist, Uppsala Univ., gave a two-day lecture and workshop, which she often deliver in EU, to introduce protein crystallization technology for beginners.

5th and 6th Space Experiment Workshop From Kanto Region to Kansai Region

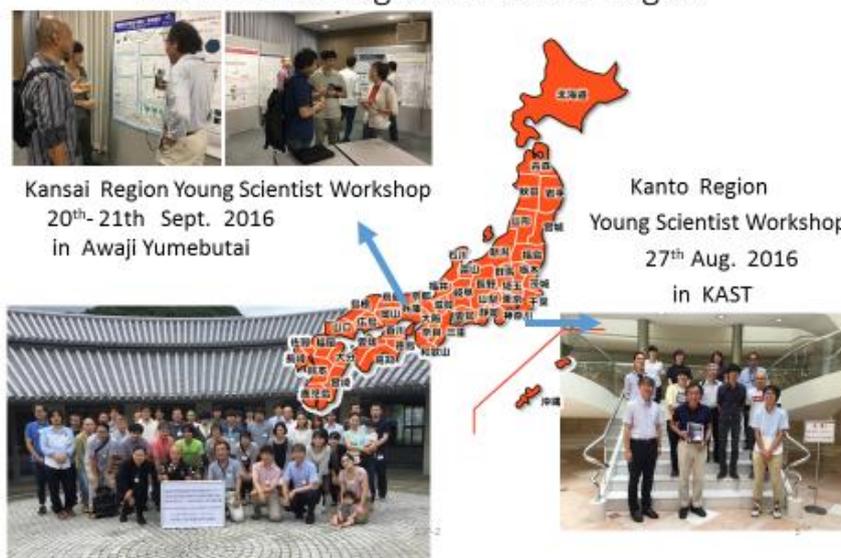


Fig. 4 The 5th (right) and 6th (left) Workshop of Space Protein Crystallization Technology. In 2016, to expand the effect of raising talents, we organized the workshop not only in Eastern (Kanto) area but also in Western (Kansai) area. Particularly, the workshop in Kansai area was jointly held with the JST project to teach many young researchers the benefits of space protein crystallization technology to humanity.

した上で、解決手法を提案させる。実習セミナーでは、宇宙実験の成功率を上げるため、宇宙実験前に成功条件についての学習を行う。若手研究者がこれらの研究会後に書いた感想文では、期待以上の反響と好評価を得た。

現在、研究会での発表資料を編集して、宇宙高品質蛋白質結晶技術に関する「若手研究者向け問題集と解析図」、「実験マニュアル」、「実験データバンク」などの教材の作製を進めている。最終的にホームページでの公開を予定している。

3.3 国際シンポジウムの開催

平成 26 年度に開催した「キックオフ会議」は国内の専門家を中心として、「シニア研究者の部」、「若手研究者の部」と「産業研究者の部」の 3 部構成のプログラムで、シニア研究者から若手研究者への技術伝承と、学術と産業との技術結合を目的とした。

平成 27 年度からは、若手育成と国際認知度向上を目的として、海外の宇宙実験の専門家を招聘して毎年 1 回の国際シンポジウムを開催している。平成 27 年 10 月 26 日に東京大学・弥生講堂で開催した第 1 回国際シンポジウムでは、アメリカから Alabama 大学の Joseph David Ng 教授 (iXpress Genes Inc. 社長兼務)、スウェーデンから Uppsala

大学の Bergfors 博士、ロシアから Russian Academy of Science Institute of Crystallography の Valeriya Samygina 博士、ドイツから Max Planck Institute for Chemical Energy Conversion の Hideaki Ogata 博士を招聘し、最新の高品質タンパク質結晶化に関する研究成果を紹介して頂いた。海外の専門家に加え、宇宙での蛋白質結晶成長の専門家である東北大学の塚本勝男名誉教授と古川聡宇宙飛行士が招待講演を行った (Fig. 5)。特に、古川宇宙飛行士には、研究者のための高品質蛋白質結晶化実験を宇宙でどのように行ったかを紹介してもらったので、若手研究者の宇宙実験への興味が一層高まった。休憩時間には多くの若手研究者が古川宇宙飛行士を取囲み、会場が興奮した雰囲気にも包まれた。さらに、パネルディスカッションでは、iXpress Genes Inc. 社長である Ng 教授に加えて、田仲社長と帝人ファーマの上村みどり主任研究員が参加して宇宙実験の将来に関する議論が行われた。

平成 28 年 10 月 21 日に東京大学で開催した第 2 回国際シンポジウム (Fig. 6) では、元宇宙飛行士で現在、内閣府の宇宙政策委員会委員である山崎直子氏に基調講演をお願いした。彼女自身の宇宙での体験に基づく講演は、昨年の古川飛行士と同様、極めて刺激的で魅力的であり、聴衆の記憶に永く残ると思われる。そして、アメリカから

Houston 大学の Vekilov Peter 教授と Hauptman-Woodward Medical Research Institute の社長兼最高経営者である Edward Snell 博士に加えて、昨年に続いて東北大学の塚本勝男名誉教授を招聘して、微小重力環境でのタ

ンパク質結晶化の特徴に関する講演をお願いした。パネルディスカッションでは、招聘研究者に加えて企業サイドから第一三共 RD ノバーレの高橋瑞樹研究員と JAXA の JEM 利用センターの山田貢研究員に参加いただき、今後

The 1st International Symposium and Workshop for Space Protein Crystallization



Fig. 5. The 1st International Symposium and Workshop of Space Protein Crystallization Technology. Every year Japanese researchers conduct space experiments in Russia and the United States. It means that we obtain many international support. Therefore, we have to give young Japanese researcher a chance to connect with the international network and become involved in an international environment. In Oct 26th and 27th, 2015, we invited Mr. S. Furukawa, Japanese Astronaut, and 5 scientists from Russia, United States, Germany, Sweden and Japan to organize our first international symposium and workshop. This symposium was a historical event in Japan to discuss how the space experiments benefit the humanity, together with foreign protein researchers involved in space experiments.

The 2nd International Symposium and Workshop for Space Protein Crystallization



Fig. 6 The 2nd International Symposium and Workshop of Space Protein Crystallization Technology. In Oct 20th and 21th, 2016, we invited Ms. N. Yamazaki, former Japanese Astronaut, and 3 scientists from Japan and United States to organize the 2nd international symposium and workshop. Through these events, we expanded the international and industrial network for young researchers.

の宇宙実験機会の拡大に関する議論を行った。フロアーからの意見も多く出され、日本宇宙フォーラムの吉富進理事からロシアとの宇宙実験開始の経過についての紹介も行われた。最期のセッションでは、阪本泰光(岩手医科大学)、中村照也(熊本大学)、吉田裕美(香川大学) 東浦彰史(大阪大学)、杉山佳奈子(神奈川科学技術アカデミー研究員)、石田卓也(東京大学・特任助教)の6名の若手研究者が宇宙実験を用いた研究成果を発表した。特に若手研究者が海外の専門家と直接接することにより、宇宙蛋白質結晶化実験の研究成果がいかにかに人類に貢献しているかを実感させることができ、研究の意義に対する認識が深まった。

来日した海外の蛋白質結晶化専門家との交流を深めるため、第1回国際シンポジウムの翌日と第2回シンポジウムの前日に国際ワークショップを開催した。国際シンポジウムは海外専門家と国内招聘講演者を中心とする講演で構成したが、ワークショップでは本事業の構成メンバーの発表を中心として、海外の専門家に日本の研究内容を理解させ学术交流を深めるため非公開で行ない極めて活発な議論ができた。

国際シンポジウムと国際ワークショップを開催した成果として、以下の4点があげられる。

- 1) 本プログラム「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」の国際的な宣伝ができた。日本の宇宙科学実験のレベルの高さを国際的に認識させることができた。
- 2) 国内と海外の専門家の交流を深め、共同研究の企画に結びついた。
- 3) シニア研究者が長い期間をかけて育ててきた国際ネットワークを若手研究者に伝承することができた。
- 4) 海外の専門家の発表により、宇宙科学実験がいかにかに人類に貢献してきたのかを若手研究者が学習し、彼らに宇宙実験に対する興味をもたせることができた。また、宇宙科学実験の問題点をいかにかに克服するか、蓄積された経験と知見、知識を伝えることができた。

4. おわりに

これらの活動を通じて、当初6機関から始めた拠点は国内外30数機関に拡大した。そして、様々な研究会や講習会の開催により、延べ百数十名の若手研究者を育てることができた。今後、宇宙実験のノウハウを集約した拠点のデータベースをより充実させることで、2024年までの運用延期が決定された国際宇宙ステーションの利用が促進され、より多くの成果が地上の我々に還元されることを期待する。

最期に、専任の事務連絡者として、関係機関との連携、国際ワークショップや国際シンポジウムの企画と運営、若手向け講習会の企画と開催、ホームページの構築の業務をお願いした王博士に感謝します。又、キックオフ・シンポジウム、第1回と第2回の国際シンポジウムにおいて、常に我々を鼓舞する挨拶を頂いた文部科学省・研究開発局・宇宙開発課・航空技術戦略室の坂本和紀課長補佐、本拠点の運営に協力いただいた、同室の由本聖様、葛谷暢重様、小林宙様、及び、構成メンバーの先生方と研究室の方々にも感謝します。

謝辞

本成果は、文部科学省の委託事業「高品質蛋白質結晶化技術の宇宙科学研究拠点形成」により得られたものです。

参考文献

- 1) A. Nakamura, T. Ishida, K. Kusaka, T. Yamada, S. Fushinobu, I. Tanaka, S. Kaneko, K. Ohta, H. Tanaka, K. Inaka, Y. Higuchi, N. Niimura, M. Samejima and K. Igarashi: "Newton's Cradle" Proton Relay with Amide-imidic Acid Tautomerization in Inverting Cellulase Visualized by Neutron Crystallography, *Science Advances*, **1(7)** (2015) e1500263.