

科学技術と日本の将来

「クライオ電子顕微鏡の今後の発展における人材投資の重要性について」

千葉大学大学院

融合理工学府 先進理化学専攻 修士課程 1年

濱口 紀江

1 はじめに

2017年、ノーベル化学賞が「クライオ電子顕微鏡の開発」に貢献した3名の化学者に授与された。このクライオ電子顕微鏡の登場によって構造解析の対象は一気に広がり、構造生物学は現在、革命期の真っ只中にある。しかし、私は自身の研究を通して構造解析を学ぶ中で、日本国内のクライオ電子顕微鏡利用の体制づくりが諸外国に比べて遅れをとっているという現状を知った。本論文では日本国内の現状について言及した後で、クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析の発展を目指すにあたって必要な取り組みについて提言する。

2 クライオ電子顕微鏡について

構造生物学とは、タンパク質の働きをその分子構造から理解していこうとする研究分野である。タンパク質の構造がわかると、生体内でのタンパク質の機能解明に繋がるだけでなく、酵素の産業的利用や創薬研究といった応用研究への展開が期待できる。実際にタンパク質と化合物の複合体構造から、化合物の最適化が行われ薬になった事例もある。そのため、研究機関だけでなく、製薬企業など産業界でもタンパク質の構造解析は長く行われてきた。

構造を得る手法として、今まではX線結晶構造解析や核磁気共鳴(NMR)法が主流であり、多くの成果を得てきた。しかし大量精製・結晶化が難しいタンパク質も多く、構造を得ることが難しいとされてきたタンパク質は数多くある。それに対して、クライオ電子顕微鏡(Cryo EM)では、僅かな精製サンプルを凍結させるだけで分子を観察できることから、そういった構造解析を諦めかけられていたタンパク質の構造が解かれる可能性が見出された。もちろん解析に向いているタンパク質の条件があるため、全てのタンパク質の構造解析ができるわけではない。しかし、ノーベル賞を受賞した2017年以降も技術の進歩は目まぐるしく、解析可能なタンパク質の分子量の幅が広がりつつある上に、昨年には原子分解能を達成したという論文が報告された。クライオ電子顕微鏡によって解かれた構造の数がX線結晶構造解析のそれに並ぶ日は遠くないだろう。この革新的な技術に世界中が注目をし、クライオ電子顕微鏡による構造の報告数がうなぎ上りで増える中、日本でのクライオ電子顕微鏡の体制が遅れをとっていると自身の研究を通して実感した。

3 日本の状況と課題点

まずクライオ電子顕微鏡の導入台数である。例えば、Thermo Fisher 社の高性能機種 Titan Krios は世界ではすでに 150 台以上が導入されているが、日本国内に導入されているのは僅か 6 台程度となっている。クライオ電子顕微鏡の導入の障壁となっているものの一つとしてその額が挙げられる。クライオ電子顕微鏡一台で数億円し、さらにその維持にも膨大な費用がかかるのだ。到底一つの研究室が支援なしで導入できるものではなく、例え導入できたとしても、その後の継続的な資金的支援がないと運用は厳しい。実際、米国や欧州をはじめとした海外諸国でクライオ電子顕微鏡の台数を増やすことができている理由の一つには、投資家や大手製薬企業による膨大な投資によってクライオ電子顕微鏡施設が立ち上げられ、さらにその後も資金的支援が継続的に行われているということがある。

日本はまだクライオ電子顕微鏡の台数が諸外国と比較して少ないと述べた。そこでまずすべきことは、その限られた台数のクライオ電子顕微鏡を有効活用できるシステム作りである。国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)による創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)は CryoEM Network というプロジェクトを運営している。このプロジェクトでは、BINDS を通じて利用できるクライオ電子顕微鏡 17 台(2020 年 12 月 18 日現在)を「高分解能データ測定のためのスクリーニングを行うクライオ電子顕微鏡(E1)」と「高分解能用のデータを収集するためのクライオ電子顕微鏡(E2)」の 2 つに区分し、E1 で高分解能データ測定が可能と判断されたサンプルに E2 へのアクセス権を付与するというシステムを運用している。高分解能化が期待されるサンプルを優先的に測定することで限られた台数を有効的に用いる作戦である。

また、クライオ電子顕微鏡の導入・運用には多大な費用が必要であるとも述べたが、その支援の輪は広がり始めており、昨年文部科学省はクライオ電子顕微鏡を使った研究体制の整備を加速させるとして、2020 年度第 3 次補正予算案に 32 億円を計上し、国内に 6 台のクライオ電子顕微鏡を導入するとした。また AMED を介した産学官連携のプロジェクトでは、国内の製薬企業によるクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析に対する資金的援助がなされている。

しかし、本当の課題は台数や費用ではなく、クライオ電子顕微鏡を取り扱える人材が少ないということにあると私は考える。クライオ電子顕微鏡を取り扱うには、少なくとも、測定のための試料作り、クライオ電子顕微鏡自体の取り扱い、顕微鏡写真から試料の良し悪しを判断できる経験に基づいたスキル等が必要であり、さらに測定後に画像データから構造を得るためには画像解析の技術がなくてはならない。これらの技術を持った研究者や技術者がいなくては、いくらクライオ電子顕微鏡の台数を増やしてたところで持続的な成果は得られない。

4 提案

冒頭にも述べたとおり、クライオ電子顕微鏡の登場はタンパク質の構造解析に大きな転機

を与えた。結晶化のステップがなくなったことで、タンパク質の精製さえできれば測定に挑むことが可能になった。そのことにより、今まで構造解析に深く携わってこなかった分野の研究者も参入しやすくなった。これは構造解析に携わる人材が増える機会であるとも言えるし、クライオ電子顕微鏡の取り合いのような混乱が生じる可能性も孕んでいるとも言える。この状況をチャンスとして生かし、国内のクライオ電子顕微鏡技術を発展させていくためには、クライオ電子顕微鏡の操作から構造解析までを行える人材育成への投資に力を入れるべきであると考えます。クライオ電子顕微鏡を取り扱える人材が増えることは、研究成果への寄与はもちろん、クライオ電子顕微鏡の新規導入の促進にも繋がる。また利用者に対する技術支援も現在よりも広範囲で可能となりそれは更なる人材育成へと繋がり得る。先ほどあげた CryoEM network では、講習会やワークショップを開催することもプロジェクトの一環として実施している。急速に発達した技術であるからこそ、専門知識やノウハウを持つ研究者や研究室はまだ少ない。そこで、サンプル調整のコツや画像解析の手法といった専門的情報をシェアしやすい環境を作ることで、日本全体のクライオ電子顕微鏡を用いた研究力をあげることに貢献している。そしてさらにそこにもう一步踏み込み、専門知識を学べる機会の継続的な提供や、研究に安心して取り組める経済的支援等を行い、クライオ電子顕微鏡を取り扱える研究者や技術者をきちんと育てることによって初めて、国内におけるクライオ電子顕微鏡の発展が期待できるのではないだろうか。

5 おわりに

人材育成というのはすぐに結果が出るものではない上に、コストと時間がかかる。しかし、クライオ電子顕微鏡によるタンパク質の構造解析はまだまだ発展が期待される分野であるように思われる。分野に携わる人口が増えることは、ただクライオ電子顕微鏡の利用者が増えるというだけでなく、技術開発に踏み出す人材が現れる可能性も秘めている。十年後、それ以降を見越した人材投資は、今後の日本における科学技術発展に大きく貢献すると私は考える。

【参考文献】

[1]特定国立研究法人 理化学研究所 放射光科学研究センター 構造生物学とは？

http://rsc.riken.jp/st_bio/index.html

閲覧日 2021/2/9

[2]実験医学 online クライオ電子顕微鏡で見た生命のかたちとしくみ

<https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/book/9784758125079/1288.html>

閲覧日 2021/2/9

[3]化学と教育 タンパク質の結晶構造解析からわかること

https://www.jstage.jst.go.jp/article/kakyoshi/66/12/66_578/_pdf

閲覧日 2021/1/28

[4] 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム HP

<https://www.binds.jp/>

閲覧日 2020/12/30

[5]CryoEM Network BINDS project HP

<https://www.cryoemnet.org/cryoem>

閲覧日 2020/12/30

[6]ニュースイッチ 新型コロナの創薬研究にも！文科省が「クライオ電子顕微鏡」導入支援に予算

<https://newswitch.jp/p/25137>

閲覧日 2020/2/9

[7]国立研究開発法人科学技術振興機構研究開発戦略センター 研究開発の俯瞰報告書

https://www.jst.go.jp/crds/pdf/2018/FR/CRDS-FY2018-FR-04/CRDS-FY2018-FR-04_08.pdf

閲覧日 2021/2/9