

第7期（2023年度）第7回創発セミナー報告

— ここまで進んだ細胞内可視化 —

大隅基礎科学創成財団は2024年7月4日午後4時から、理化学研究所の宮脇敦史チームリーダーを講師に迎えて「ここまで進んだ細胞内可視化—Cruising inside cells」をテーマにオンラインでセミナーを開催しました。

宮脇氏は演題の概要として「超ミクロ決死隊を結成し、微小管の上を滑走したり、核移行シグナルの旗を掲げてクロマチン・ジャングルに潜入したり、そんな adventurous な遊び心を持ちたいと思う。大切なのは科学の力を総動員することと想像力を逞しくすること、そしてたとえば whale watching を楽しむような心のゆとりが serendipitous な発見を引き寄せるのだと信じている」というメッセージを寄せています。

当日は大隅基礎科学創成財団理事の飯田秀利の司会で、全国から200人を超える多くの参加者が宮脇氏の講演に熱心に聞き入り質問や議論が続き、講演は午後5時30分に閉会しました。

今回は当日の講演では披露されなかった大変貴重なエピソードも含めて、宮脇氏自らレポートを作成いただきましたので、ご参照ください。

公益財団法人大隅基礎科学創成財団

理事 大谷 清

講演『Cruising inside cells』

国立研究開発法人理化学研究所

脳神経科学研究センター 細胞機能探索技術研究チームリーダー

光量子工学研究センター 生命光学技術研究チームリーダー

宮脇 敦史 氏

■ 宮脇 敦史 氏のプロフィール ■

1987年3月：慶應義塾大学医学部卒業

1991年3月：大阪大学医学部大学院医学研究科博士課程修了

1991年4月：日本学術振興会 特別研究員

1993年4月-1998年12月：東京大学医科学研究所 助手

1995年10月-1998年10月：

University of California San Diego, Dept. of Pharmacology

1999年1月-国立研究開発法人理化学研究所 脳神経科学研究センター

細胞機能探索技術研究チーム チームリーダー(現職)

2013年4月-国立研究開発法人理化学研究所 光量子工学研究センター

生命光学技術研究チーム チームリーダー(現職)

【受賞】山崎貞一賞、日本学術振興会賞、井上學術賞、藤原賞、島津賞、

アルデン・スペンサー賞、上原賞、紫綬褒章、慶應医学賞、武田医学賞、日本学士院賞



■ 講演 レポート ■

細胞の中を動き回る生体分子の挙動を追跡しながら、ふと、大洋を泳ぐクジラの群を想う。クジラの回遊を人工衛星で追うアルゴスシステムのことだ。背びれに電波発信器を装着したクジラ

を海に戻す時、なんとかクジラが自分の種の群に戻ってくれることをスタッフは願う。今でこそ小型化された発信器だが昔はこれが大きかった。やっかいなものをぶら下げた奴と、仲間から警戒され村八分にされてしまう危険があった。クジラの回遊が潮の流れや餌となる小魚の群とどう関わるのか、種の異なるクジラの群の間にどのような相互作用があるのか。捕鯨の時代を超えて、人間は海の同胞の真の姿を理解しようと試みてきた。バイオイメージング技術において、電波発信器の代わりに活躍するのが蛍光性あるいは発光性のプローブである。生体分子の特定部位にプローブをラベルし細胞内に帰してやれば、外界の刺激に伴って生体分子が踊ったり走ったりする様子を可視化できる。蛍光や発光の特性を活かせば様々な情報を抽出できる。こうした趣意のもと、私はこれまで、細胞の心を掴むためのスパイ分子を様々に開発してきた。今回のセミナーでは、副題に「光と生命との相互作用」を掲げ、前世紀に端を発するバイオイメージング技術の開発の歴史をふりかえってみたいと思う。

可視域の光を吸収する構造部分を発色団と呼ぶ。第一話では「生命」を“発色団を有する生体分子”と捉え、おそらくその中でも最も有名なものとして、1960年代に下村脩博士がオワンクラゲで発見した緑色蛍光タンパク質 GFP を紹介する。1990年代にその遺伝子がクローニングされ、当時の科学の常識に反して、GFP は自分で発色団を創り上げてしまうことが明らかになった。この画期性がこのタンパク質に 2008 年のノーベル化学賞をもたらすことになった。

第二話は FRET の話。これも前世紀の 1980 年代、私の学生時代に遡る。原核生物の遺伝子転写機構に興味を持って大学の図書館に閉じ籠っていた私は、たまたま FRET の総説 (Stryer 博士の著) に出会い、それ以来今日に至るまでこの物理現象と付き合っている。1995 年から 1998 年までカリフォルニア大学サンディエゴ校の Tsien 博士の研究室に留学し、GFP と FRET のマリージュを成功させて創ったのが *cameleon* (遺伝子でコードされるカルシウム指示薬の第一号) である。*cameleon* の定量性のおかげで、我々は最近、小脳感覚入力における分散型処理を明らかにしたので、そのさわりを紹介する。ところで、私は学生時代からカルシウムオタクであるが、カルシウムイメージングが古くから今日に至るまでこれ程までに健全に発展してきた理由について見解を述べる。カルシウムはいささか例外的なものである。その根底には“Seeing is perturbing.”というコンセプトがある。

第三話は超解像。2014 年のノーベル化学賞の対象となったバイオイメージング技術である。2000 年代に我々は、国産のサンゴやイソギンチャクを材料に、Kaede や Dronpa などの光スイッチング蛍光タンパク質を開発した。こういう特殊な蛍光タンパク質の発色団に在るパイ電子の心を掴むのはたいへんやりがいのある研究であった。2006 年の Kaede の天覧実験 (十秒で観る、緑から赤への変換) は感慨深く思い出される。そのネーミングについてお褒めに与ることができたからだ。光で蛍光の色や強度が変わる特性は、とくに 2000 年代の一分子観察の分野から注目された。当ノーベル化学賞受賞の Betzig 博士、Hell 博士、Moerner 博士らとの交流を振り返りながら、Kaede や Dronpa が超解像蛍光顕微鏡の開発に貢献した経緯を概説する。さらに、この蛍光観察技術の高速化かつ時間延長を可能にするツールとして、我々が最近にタマクラゲから開発した StayGold を紹介する。この蛍光タンパク質は、明るく褪色しにくいので、少コピー数の蛍光標識で事足りる実験状況を提供してくれる。たとえば、流行りのゲノム編集 (ノッ

クイン) 技術を使って、内因性の生体分子のみを蛍光標識するアプローチが有効となる。片や、従来の過剰発現による、ただただ明るい蛍光標識は、またもや“Seeing is perturbing.”を想起させるアプローチと言える。

第四話は恐れ多くもオートファジーをフィーチャーする。オワンクラゲ由来の GFP とサンゴ由来の蛍光タンパク質とで、リソソーム内環境に対する抵抗性(感受性)に大きな相違があり、我々はそれを利用してオートファジーを定量的に可視化する技術を開発してきた。Keima や SRAI がそうしたプローブとして活躍している。ミトコンドリアの品質管理に絡むマイトファジーも同様に可視化することができる。

実はこのトピックに乗じて述懐したいエピソードがあった。前世紀の私にふりかかった出来事ではあるが、大隅基礎科学創成財団セミナーこそが公表のベストチャンスと考えていた。7月4日の当日には叶わなかったのが、以下にその内容を打ち明けようと思う。

1992年の夏、私はアメリカボストン郊外のリゾート地ケープコッドに滞在していた。ウッズホール海洋生物学研究所で神経生物学のサマーコースに参加していたのだ。コース最中の7月に集団食中毒が発生した。私を含む計81人が中毒症状を訴えた。私は最重症の患者として隔離され、私の検体からサルモネラ菌が同定された。およそ十日間の入院中、嘔吐と下痢、悪寒、そして割れるような頭の痛みと闘った。ようやく正常の心身が戻り、洗面所に立って驚いた。まさしく骨と皮だけの私が鏡に映っていた。体重計の針は80ポンド(およそ36kg)を指していた。しかしもっと驚いたのはその後の回復期にあった。体重が元に戻るまでのおよそ半月の間、私は唯一無二の体験を味わうことになる。五感が研ぎ澄まされ、全身の細胞のベクトルが揃って意識的に向かうのが知覚された。ほんのひと時ではあったが、何事においても尋常を超えた予測を発揮できるのを感じた。今思い返すと、あのような状態が持続するのは必ずしも心地よいとは限らず、実際のところ、私はぽかんと緩む精神状態も大好きなのである。しかしながら、いずれにしても、私はオートファジーの存在を知る以前に極度のオートファジーを体験していたのだ。1992年と言えば大隅サイエンスの飛躍の年である。酵母液胞においてオートファジーの全容が解明された年である。ところで私が初めて大隅先生のオートファジー研究に触れたのは1995年のことである。そのときの知的衝撃は相当のものであった。今世紀に入ってから、私のオートファジーに関する興味は、ストイックな修験僧の祈る力に向きつつある。世間一般に瞑想やマインドフルネスが注目されているが、私の興味はもう少しシビアな心身状態にあるらしい。

第五話は UnaG を扱う。我々がニホンウナギから遺伝子クローニングしたビリルビン結合蛍光タンパク質である。ビリルビンはヘム代謝の中間産物で、発色団としての開環テトラピロールである。ビリルビンは遊離状態では無蛍光であるが、UnaG に結合した状態では緑の蛍光性を獲得する。このような蛍光タンパク質は、1990年代初頭までの科学常識の範疇内のものとみなすことができるが、発色団自前の蛍光タンパク質であふれる昨今にあってはむしろ希少価値がある。ビリルビンは悪玉(黄疸の責任分子)であると同時に善玉(抗酸化分子)としても注目されている。体外診断としてのビリルビン定量が、これほど身近な生き物のおかげでできるようになるとは予想だにできなかった。

最終話では、「生命」を“地球上に棲むあらゆる生物”と捉え、それらが光と戯れる場面を様々な想像してみたい。蛍光性や発光性のタンパク質が活躍する場面も多々あるはずだ。こうした“光る”タンパク質は、人間の都合に合わせてますます有用になっていくのであるが、本来の自然の中での存在意義については謎、謎、謎のオンパレードである。断言するに、われわれ人間は決して自然の心を掴んではない。科学の力にまかせて自然に埋もれる謎をひたすら掘り起こしている最中なのだと思う。「細胞の可視化が進むほど、細胞の心情は遠く深くに」という私の呟きもそんな思いに由来するのである。