

SICORP e-ASIA

「材料（革新的材料のための機能性バイオナノテクノロジー）」分野

事後評価報告書

1 共同研究課題名

「遺伝物質の構造および初期感染過程のナノ可視化法の開発によるバイオナノテクノロジーの新たな展開」

2 日本－相手国研究代表者名（研究機関名・職名は研究期間終了時点）：

日本側研究代表者

福井 希一(大阪大学 大学院薬学研究科・特任教授)

タイ側研究代表者

コンソン・スリクルナース(カセサート大学 理学部・准教授)

ベトナム側研究代表者

クオック・バオ・グエン(ノンラム大学 バイオテクノロジー・環境研究所
・准教授)

3 研究概要及び達成目標

生命科学分野では、今後幅広くナノテクノロジー、特に可視化技術を用いた研究が展開されると考えられる。その先駆けとして本課題では、細胞や細胞内小器官の染色体などの生物構造を対象に選び、細胞周期に応じて染色体が構築される過程を可視的に解明することや、微生物が細胞へ感染する初期過程の構造面からの解析を目指した。

その結果、染色体内部の線維構造を明瞭に観察することを初めて可能とし、ヒト染色体の断面画像から 5~20nm の繊維状構造物の存在を認めると共に、オオムギの染色体が直径 12 nm 程度の繊維状構造からなることを確認した。またインドコブラとニワトリの間に共通の DNA 配列があることを見出した。そしてその位置を *in silico* で位置づけた。さらにはイネイモチ病菌を短時間で検出する方法を開発し、特許が受理されたなどの成果を挙げた。

この内、インドコブラやイネイモチ病の研究においては次の段階としてナノ可視化法を用いた、共通配列を持つ染色体領域の構造解析、またイモチ病菌が細胞に感染する初期過程のナノオーダーでの可視的解析などを予定していたが、コロナ感染症の世界的な蔓延の中、東南アジアの国々との人流や物流が途絶えたことおよびノンラム大学は *in-kind* による参加であったため、いずれも今後の課題となった。

4 事後評価結果

4.1 研究成果の評価について

4.1.1 研究成果と達成状況

本課題の目標は大きく 2 つある。①生物材料に適用可能なナノレベルでの標準的な可視化法及び操作法の開発により、バイオナノテクノロジーの新しい展

開をもたらす技術開発を行うこと、および、②開発技術をタイ国、ベトナム国の研究者に技術移転し、これら東南アジアでコアとなる国々でのバイオナノテクノロジーの基盤を形成することである。

①については主に日本国チームが研究を進め、SEM/TEMあるいはHIM（ヘリウムイオン顕微鏡）さらにはTEMトモグラフィーを用いて動植物染色体サンプルを観察し、その染色条件に関して検討を行った。Pt-BlueによるDNAの白金染色、オスミウムを用いたDNA染色法、染色体軸タンパク質のナノゴールドパーティクルを用いた免疫染色法、クライオFIB/SEM法等を検討し、生物試料を観察するための標準的な条件を最終的に確立した。そして、実際に染色体を観察し、染色体内部の線維構造を明瞭に観察することを初めて可能とし、ヒト染色体の断面画像から5~20nmの繊維状構造物の存在を認めた。また3次元再構築したヒト染色体の3次元画像解析からクロマチン線維を基本とした大きな構造体は染色体には存在しない事も明らかになった。さらに、植物染色体では、単離したオオムギの染色体を観察した結果、ほぼ均一な直径12nm程度の線維構造からなることを明らかにした。このように、課題の目標である、染色体の内部構造をナノオーダーで可視化すると共に、試料調整法を確立し、内部構造を解明することができたといえる。

②についてはワークショップ等を通じて、タイ国チームとベトナム国チームへ新しいナノ可視化分野の技術の適用の可能性を示した。一方、タイ国チームはインドコブラとニワトリの染色体上に相同の遺伝子配列を見出し、in-silicoでの染色体地図を作製した。また、ベトナム国チームはイネイモチ病の効果的な制御に資する感染初期におけるイモチ病菌の検出に有効なDNA配列を明らかにし、特許を取得した。糸状菌の感染を感染初期に検出し、感染の過程の詳細をナノレベルで画像解析できる道筋を作ることが出来たといえる。このように、東南アジア諸国の希少種の染色体や細胞を採取し、ナノレベルの可視化を行うという、東南アジア地域においてバイオナノテクノロジーの基盤を形成することができたといえる。

全体として、これまでの分子生物学的解析だけでは得られない知見を得るまでに技術レベルを熟成させていることが認められ、コロナの影響が少なくない状況下で目標はほぼ達成したと判断される。

4.1.2 国際共同研究による相乗効果

本課題では、日本側はナノ可視化法等、従来の技術とは異なる技術を東南アジアの国々へ提供し、解析を進めることができた。今回、東南アジアから参加した研究者や学生は、初めてHIMを使用する機会を得たことなどから、強いモチベーションで研究を進めたと思われる。東南アジアの国々と人的基盤が構築されたとみなせる。

一方で、東南アジアの国々は日本には生息しない希少な動植物が生息しており、共同研究によって希少種へのアプローチが可能となった。インドコブラとニワトリの染色体上に相同の遺伝子配列を見出し、イネイモチ病菌検出に有効なDNA配列を明らかにする等、その後の研究の展開が期待できる成果であり、

かつ今後の研究の展開は単独では為し得ない成果であると思われる。試料の入手とその分析というところで、Win-Win の関係を構築できており、国際共同研究の相乗効果が認められる。一方、総説における国際共著は 1 報あるものの、査読付き共著論文ならびに学会発表は 0 件であり、共同研究の成果は十分とは言えず、コロナ禍における強い負の影響が認められる。

4.1.3 研究成果が与える社会へのインパクト、我が国の科学技術協力強化への貢献

社会への具体的な波及効果についてはベトナム国チームが特許取得したイネイモチ病の感染制御法の開発が挙げられる。本法は感染初期でもイモチ病菌の検出が可能となる DNA 配列を明らかにしたものであり、イモチ病はイネの病害の中でも最も深刻なものであることから、実用化への取り組みが進むことが期待される。

また、インドコブラとニワトリの間で共通する遺伝子配列を持つ染色体領域を見出したタイ国チームは、今後、その配列が当該染色体上のどの位置に分布しているかをインドコブラの個体ごとに特定することが可能となる。個体ごとにその位置の変異が大きければインドコブラは遺伝的に多様性を有すると見做され、遺伝的には安定していると評価することが出来る。しかしながらその位置が多く個体で一致していれば遺伝的な多様性が染色体レベルでは少ないと評価され、絶滅が危惧される場合も考えられる。このように今後、種の多様性や環境問題を考えて行く際に染色体レベルでの多様性をも含めて評価することが可能となり、今後の大きな展開が期待される。

これらの成果は目的以上の環境問題等への応用が今後は期待できるものと思われる。

国内外の共同研究を積み上げ着実に国の科学技術の強化に貢献したと言える。

4.2 相手国研究機関との協力状況について

3 か国の PI が毎年、少なくとも 1 回は全員が集合するシンポジウムを順番に開催した。また、ナノバイオロジーをより一般的な技術として共有するため、HIM などを実際に操作するワークショップを設け、自分の試料を自分の手で解析する技術を習得する機会を 1 年に 1 回、各 PI が持ち回りで実施し、3 か国の関係者内でのナノバイオロジーに関する知識や技術の平準化を進めようとした。しかしながらコロナ禍が急速に広がる中で、海外渡航が極めて困難となり、日本国チームが開催した HIM のワークショップ以外は中止せざるを得なくなったことは残念である。

このように、研究期間の後半はコロナ禍で苦労した様子が伺えるが、管理運営はうまくいったと考えられる。コロナの影響がなければより交流が深まったであろうことが伺える。全体として、効果が期待出来る国際交流がなされたことが認められる。

4.3 その他

本研究課題の学術的意義についても認められ、国際学術誌と連携して特集号（Chromosome Research の Special Issue）が刊行されたことは有意義な成果であったと認められる。しかし、本課題の成果は学術的なものに止まっていると思われるので、国際的な知財権獲得などに成果を繋げることによって産業的にも有意義なプロジェクトになることを希望する。ゲノム編集技術開発が加速する中で今後のさらなる成果を期待したい。

なお、名古屋議定書に関して、本プロジェクトに参加した 3 か国はそれぞれ名古屋議定書に対して批准しているため、これに沿った生物材料の取り扱いが要求される。特にタイ或いはベトナムからの生物材料の持ち出しに関してはそれぞれの国の所管官庁の承認とその国の法令に則った取り扱いが必要となり、3 か国が協力して書類の作成、許可申請と承認を得る必要がある。従って名古屋議定書に基づいた生物材料の取り扱いの承認を得る作業を進めたものの、コロナ禍の下、日本にはタイやベトナムから現地の動植物を導入することは困難となり、実験材料として確立されたモデル生物としてヒト及び植物試料を用いて研究を行った。名古屋議定書の定めに則した生物資源保全の観点から試料の移動や国際共同研究の法的な手続きの難しさがあり、今後は、生物材料を用いる国際共同研究の進め方についての環境整備が必要であろう。