

データ駆動型サイエンスによる 微生物機能の解明と応用

生物工学専攻 微生物機能工学コース
教授 青木 航

1. はじめに

2023年4月に生物工学専攻 教授に着任しました青木 航と申します。バイオテクノロジーを牽引してきた本専攻において新しく微生物機能工学コースを立ち上げるという貴重な機会を頂き、謹んでお礼申し上げます。当専攻の伝統と実績を継承しつつ、さらなる発展に貢献できるよう教育・研究に全力で取り組んで参りますので、今後ともご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

私は、青森県立青森高等学校を卒業後、2004年に京都大学 農学部 応用生命科学科（旧 農芸化学科）に入学しました。その後、2007年に京都大学 植田 充美 研究室に配属し、植田教授と森坂助教から研究指導を頂きました。植田研究室では、当時大きく発展しつつあったオミックス科学を用いて、日和見病原性真菌 *Candida albicans* の病原性を理解して新たな抗菌戦略を提案する研究に取り組み、2013年に博士（農学）を取得いたしました。植田研究室では、微生物の機能を深く理解して社会課題を解決可能な技術を開発するプロセスを学ばせて頂き、今に繋がる礎を築けたと考えております。博士学位取得後、学術振興会特別研究員PDとして大阪大学 精密科学・応用物理学専攻 民谷 栄一 研究室にお世話になり、フォトンクスやナノテクノロジーなどの最先端技術を駆使して生命現象を理解する研究に取り組みました。その後、出身研究室である京都大学 植田研究室に助教として着任し、微生物学・オミックス科学・データサイエンスを融合しつつ、微生物の機能を社会課題の解決に役立てようと試みてきました。2023年4月より、大阪大学の専攻にて微生物機能工学領域を立ち上げる機会を頂き、ポストドク時代を過ごした思い出深い吹田キャンパスにて教育と研究を加速させたいと考えております。

2. データ駆動型サイエンスによる微生物機能の解明と応用

生命現象は極めて複雑であり、非常に多数の因子が相互作用することで制御されています。このように複雑な生命現象を理解するために、生命科学者は、「仮説駆動型アプローチ」と「データ駆動型アプローチ」に大別されるさまざまな方法論を開発してきました。仮説駆動型アプローチでは、研究対象となる生命現象を説明可能な仮説を立て、それを検証可能な実験を実施し、当初の仮説が正しかったかどうかを判定します。このアプローチは、合理的に生命現象を解明するための強力な手法ですが、関連知識が限定的な場合、もしくは、非常に複雑な生命現象が研究対象となる場合は、うまく仮説を構築できずに機能しないことがあります。そのようなケースにおいて、データ駆動型アプローチが強力な手法です。このアプローチは、研究対象となる生命現象に関連する因子やデータを網羅的に探索・蓄積することで、仮説生成のための知見を提供してくれます（図1）。

生命科学におけるデータ駆動型解析にはまだまだ多数の課題があります。例えば、タンパク質の網羅的測定を

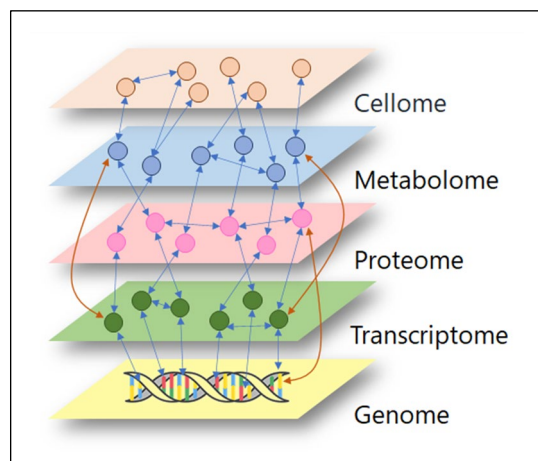


図1 生命科学におけるデータ駆動型解析

新任教授紹介

目指すプロテオミクスにおいて、すべての物質を漏れなく計測することはいまだ難しい課題です。プロテオミクスのゴールドスタンダードは、液体クロマトグラフィーと質量分析計を組み合わせたシステム（LC-MS）です。このシステムではまず、生体関連物質混合物を液体クロマトグラフィーにより分離し、分離された各物質は質量分析計に順次導入され、その質量およびフラグメンテーションパターンから物質を同定します。クロマトグラフィーにおける物質分離が不十分だと、多数の物質が同時に溶出されることでイオン化抑制が起き、質量分析計の検出感度が大きく減少します。また、質量だけでは区別できない物質を同定するためにも、高性能な分離が必要となります。

そこで我々は、モノリスカラムを応用することで優れたカバレッジと感度を有する次世代プロテオミクスを開発してきました。モノリスカラムとは、流路と骨格が一体となった秩序的なネットワーク構造体であり、細い骨格と大きな流路の同時実現、即ち、高性能分離と低いカラム負荷圧の同時実現が可能となります。私たちは、モノリスカラムのポテンシャルをさらに向上させるために、さまざまな観点から改善を試みてきました。例えば、超微量成分を検出可能とするために、モノリスキャピラリーカラムの細径化を試みてきました。LC-ESI-MS/MSにおいて、LCの流量は分析対象物の濃度・イオン化・脱溶媒に大きく影響します。細径化により、分析物の濃度が高まるとともに、溶出量が減ることでイオン化や脱溶媒が促進されるため、質量分析計の検出感度が向上します。我々は、モノリスカラムの内径を小さくすることでペプチドの検出感度を大きく向上させることに成功しています。また、検出感度を向上させるためには、LC-ESI-MS/MSの各種パラメータを最適化することも重要です。しかし、LC-ESI-MS/MSのパラメータは多数存在し、その組み合わせ空間を探索して最適な変数のコンビネーションを発見することは、膨大な数の試行が必要とされるため現実的ではありませんでした。そこで我々は、2因子間交互作用を考慮しつつ各変数の最適値を少ない実験数で決定可能な決定的スクリーニング計画法（definitive screening design; DSD）を応用し、モノリス nano LC-ESI-MS/MSにおける14種類のパラメータ（LCのグラディエント・ESIの電圧・MSの分解能など）の同時最適化を実現しました。その結果、最適化前のパラメーターセットを使用した場合と比較して、プロテオミクスアプリケーションにおいて同定タンパク質数を向上させることに成功しています。

当研究室では、次世代プロテオミクスだけではなく、さまざまな網羅的測定技術を開発・統合することで、さまざまな生命現象の動作メカニズムを解明してきました。例えば、病原性真菌 *Candida albicans* の病原性因子の探索・植物の二次代謝物質生産メカニズムの解明・マメ科植物と根粒菌の根粒形成メカニズムの解明・ALK陽性肺癌のアレクチニブ耐性メカニズムの解明などが代表的な成果です。また、私たちの開発した技術を基盤に、微小抗体（ナノボディ）の迅速なスクリーニング技術、人工細胞創出技術、生命現象の試験管内再構成など、多様なバイオテクノロジーを開発しています。

3. おわりに

大阪大学では、2つの目標を据えて研究室を運営していきたいと考えています。第1の目標は、世界トップレベルの研究能力を持つ学生を多数輩出することです。私自身、諸先輩方のご支援のお陰で大きく成長することができ、そのご恩を後進に返していくことこそが重要な使命であると考えています。第2の目標は、社会をより良くするためのバイオテクノロジーを開発していくことです。誰もが安心して暮らせる社会はまだ遠く、人類社会には多数の問題が残されています。私は、分析科学・オミックス科学の枠組みを拡張し、微生物が持つ極めて多様な機能を分析・再構成・応用することで、食を始めとしたさまざまな産業の課題を解決していきたいと考えています。今後とも皆様のご支援を賜れますようどうぞよろしくお願い申し上げます。

（京都大学 応用生命科学科 2008年卒
応用生命科学専攻 2010年前期 2013年後期）