



RIKEN ニュース

理化学研究所

ヒトゲノム自動解析システム

世界に先駆けて、ヒトの遺伝情報を解読するための自動解析システムを構築した。システムの意義と技術の内容を紹介する。

人類は、4000を越える遺伝病、遺伝性複合疾患を抱えていると言われている。ヒト遺伝子に書かれているすべての遺伝情報が解読され、病理が解明されれば、ヒトは今よりもっと健やかに老いることができるようになるであろう。しかし現状は厳しい。ヒト遺伝子は約30億塩基対からなるDNAで、そのなかに5~10万の遺伝子が存在するといわれているが、これまで解読された遺伝子は僅かに300種類、DNA塩基配列で言えばたかだか400万塩基に過ぎない。要するに、われわれは現段階において自分自身の遺伝情報を殆ど理解していないといつて良い。

この様な状況を背景に、ここ数年俄にヒト遺伝子解明に対する関心がアメリカ、日本、ヨーロッパ共同体を中心に高まってきた。とくにアメリカは、この1991年会計年度から15年にわたって年間2億ドル(約270億円)という生物学史上かつてないメガプロジェクトを発足された。アメリカに火を付けたのは、他ならぬ日本であった。今から10

年前の1981年、わが国の科学技術会議は、将来の遺伝情報大量解読時代の到来を見通してDNA自動解析のための一連の機器開発プロジェクト(リーダー・和田昭允東京大学名誉教授)をスタートさせた。その結果、後述するサンガー反応器や電気泳動装置、塩基配列決定のためのソフトウェアなど主要な要素技術、機器が開発された。この成果に基づき、理化学研究所は、1988年より新たに遺伝子構成研究プロジェクト(代表・井上一郎前理事、現在、雨村博光理事)を発足させた。このプロジェクトは、2つの課題から成り立っている。1つは、塩基配列解析用システムの開発(主幹・筆者)であり、他の1つは、染色体DNAの解析技術および遺伝子材料の整備(主幹・井川洋二主任研究員)である。ここでは、本年5月末にたちあげた第一の研究課題である塩基配列解析用システムの概要を紹介する。

生物が生命活動を維持し、子孫に伝えて行く生命情報は、細胞中の核内にある染色体の中に収め

られている。ヒトの場合、24(22+X, Y)種類の染色体がある。個々の染色体の中に遺伝子の本体であるDNAが細かく畳み込まれている。DNAは、アデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)という4種類の塩基が、AはTとGはCと対になって結合した2本のらせん状の鎖である。ヒトの場合、二重らせんの幅は約100万分の1mm、長さは約1.7~8.3cm(染色体1本)と言われている。

先に述べた生命情報は、4種類の塩基の並び方(配列)に記録されている。それならば染色体をひも解いて、端から塩基配列を1個1個読んでゆけば生命情報がわかるのではないかと読者は思われるかも知れない。全くその通りであるが、残念ながら現在我々が持っている技術と装置ではそれができない。そこで通常は、クローニング(選択)、エクステンション(伸長反応)、シーケンス(配列決定)と呼ばれる3つの主要なプロセスで塩基配列を決定する。

それぞれのプロセスは、実際にヒトが行うとすれば単純極まりない繰り返し作業である。もしこのプロセスを自動化できれば研究者はより創造的な研究、例えば、遺伝子がヒトの生命をいかに秩

序だって支配しているかを解明することに力を注ぐことができるようになるであろう。このような成果を着々とあげることによって、日本は生物科学の分野で国際的に貢献することができよう。われわれは、これまで開発して来た関連機器をシステム要素として1日10万塩基対読むことができる自動解析システムを開発するプロジェクトを1988年から発足させた。

具体的には、1日約3万6千塩基対読むことができる日立製作所製の電気泳動装置を3台間断なく稼働させることを出発点とした。そのためには電気泳動用ゲルを何個のカセットに仕込んでおけば良いか、エクステンション反応で得たDNAはどのようにゲルに注入すれば良いか。またそれに使用するサンガー反応器は何台、どのように稼働させるか、クローニングはどうするか等、塩基配列決定プロセスを逆向きに考え、システムを設計した。設計したシステムを、順方向、すなわち遺伝子解析の流れに沿ってブロックダイアグラムに示す。図中には、細かな配列決定の要素プロセスとそれに使用する装置の稼働目標、および開発に協力していただいた会社名を記してある。

図の各装置を簡単に説明する。

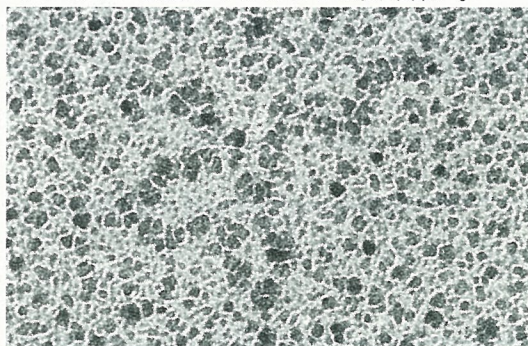
スポットニュース

テネインの新しい展開

テネインは細胞間の会話の鍵をにぎる糖蛋白質である(本誌No.104で紹介)。

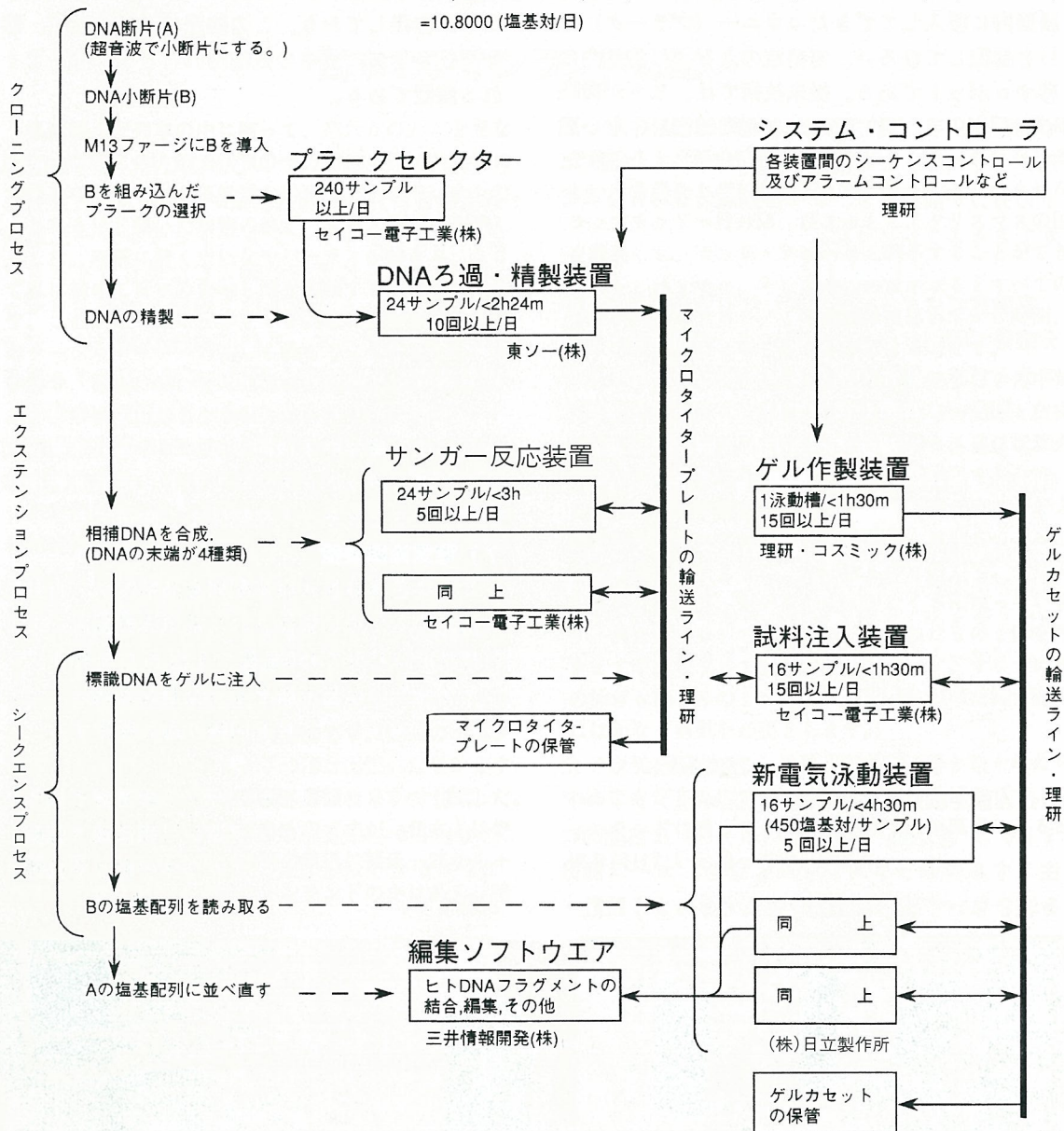
真核生物研究室(筑波)では今回その精製方法とモノクローナル抗体作製に関して特許出願を行い、いよいよ年内には研究試薬として発売される見通しとなった。テネインは癌、炎症など種々な病気の緊急事態を知らせる信号と考えられているので、診断・治療薬としての有用性も大いに期待される。事実、医薬関係者からの問い合わせが殺到している現状である。これを受けて、組織、血清中のテネイン簡便定量法

の開発も予定している。基礎的な研究がこのように新しい展開をみせたことは興味深い。



ヒトゲノム自動システムブロックダイヤグラム

450(塩基対/サンプル) * 16(サンプル/ライン) * 3(ライン/サイクル) * 5(サイクル/日)
=10.8000 (塩基対/日)



解析プロセス

システム要素

1) プラークセレクター

解読すべきDNA鎖を超音波でさらに細かく切り、M13ファージのDNAに組み込み、それを大腸菌内に移入してできたコロニー（プラーク）だけを認識してひろい、培養液の入った試験管内に移すロボットである。従来技術では、ヒトが肉眼で認識し、手作業で行ってきた単純極まりない選別プロセスで、この装置の開発により、大幅にヒトの労力が削減でき、かつ作業能力をあげることができるようになった。

2) DNA濾過精製装置

実験室ではクローニングしたDNA断片を遠心分離器で精製することが多いが、今回開発したシステムでは、孔径の異なるMF膜とUF膜とを使い、前者で大腸菌を後者でM13ファージを濾過することによって解読すべきDNA断片を高速かつ自動的、連続的に分離・精製できるようになった。

3) サンガー反応器

Sanger法に基づくDNA鎖のエクステンション反応を自動的に行う装置である。たくさんの試薬を注入するが、それらが互いに混じり合わないようにピペットを1回毎に脱着できるようにした一種のケミカルロボットである。

4) 試料注入装置

サンガー反応器で得られた蛍光標識がついたDNA鎖を膜厚の薄い電気泳動用ポリアクリルアミドゲル(0.3mm)の上部溝(コーム)に自動的に注入するロボットシステムである。コーム部分を壊さないで正確に試料を注入できるよう設計・

製作することに苦心した。

5) ゲル作製装置

カセット内にポリアクリルアミドゲルの薄膜をヒトが作製しておき、この装置に充填すれば、膜を固化させかつ膜中の気泡汚れなども浄化してくれる装置である。

6) 搬送システム

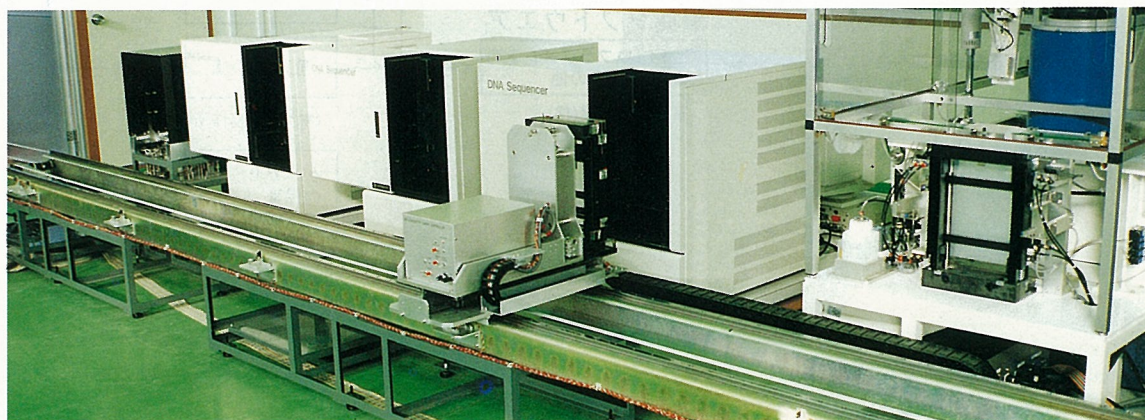
2系統の搬送システムを作製した。1つの搬送システムはDNA濾過精製装置からDNA断片を含んだマイクロタイタープレートをサンガー反応器に運び、さらに反応が終了した同じマイクロタイタープレートを試料注入装置まで運ぶロボットシステムである。2番目の搬送システムは、ゲル作製装置から試料注入装置までポリアクリルアミドゲル膜が張られたカセット(約10kg)を運び、さらに注入操作終了後同カセットを電気泳動装置まで運ぶロボットシステムである。電気泳動操作が終了するとカセット格納庫まで搬送する。

7) 電気泳動装置

ヒト染色体DNA塩基配列を高精度かつ自動的に決定するために製作された電気泳動装置である。目標性能は4.5hで450塩基、1台当たり16サンプル(4種類の塩基末端をもったDNA鎖/1サンプル)処理でき、1日5回繰り返し操作する。

8) システムコントローラ

解読すべきDNA試料が今どこの装置で操作されているか、各システム要素が目標値通り稼働しているのかなどシステム全体の動きを監視・制御する。



9) 塩基配列編集用ソフトウェア

電気泳動装置で読みとられ、次々と計算機に送られて来る塩基配列情報を自動編集し、一番最初のDNA断片の塩基配列を決定する。

以上説明してきたいろいろな装置を1つのシステムとして構築したシステムは、幅5m、長さ11mの大きさとなった。多少「寄木細工」の感がないわけではないが世界で初めての遺伝子自動解析システムである。現在、理化学研究所ライフサイエンス筑波研究センターの一画に設置してある(写真参照)。

われわれは、このシステムを構築するためにプロジェクト発足以来毎月1回定期的に会合し、各社の研究者が装置の開発状況、改良点など真剣に討議してきた。とくに、1981年来開発されてきた装置については、各社が独自のコンセプトで商品化に力を注いでおり、この様な製品を一つのシステムの中に組み込むためには、かなり装置間のすり合わせが必要であった。各社は「日の丸」を旗印に良く協力してくれた。このことをリーダーと

して協力各社に満腔の謝意を表したい。

ヒト遺伝子解析システムは、いま性能評価の段階にある。これには理研のジーンバンク室添田栄一副主任研究員、村上康文研究員、西克夫室長はじめ研究基盤技術部が協力している。この評価を通し、さらに改良し、世界最初の高速度大量システムを内外に示そうとしている。どうかよろしく御声援を賜りたい。



化学工学研究室主任研究員兼
ヒトゲノム解析推進室
シークエンスシステム開発チーム主幹 遠藤 勲

理研の主な公開特許

PH03-036783 エキシマレーザーによる 銅薄膜の除去加工方法及 びその装置

半導体工学研究室 豊田 浩一

〔目的〕流動する塩素ガスを含む不活性ガス雰囲気中で、絶縁体基板上に被覆された銅薄膜の表面にエキシマレーザー光を集光照射し、選択的に銅薄膜を除去することにより、絶縁体基板に損傷を与えずに除去したい部分の銅薄膜のみを選択的に高精度かつ高効率で除去する。

PH03-047518 窒素および酸素の同位体 の濃縮法およびその装置

化学工学研究室 磯村 昌平

〔目的〕NO-HNO₃交換法による窒素同位体濃縮プロセスと、一酸化窒素の低温蒸留法による窒素及び酸素同位体の濃縮プロセスを結合させることにより、窒素、酸素同位体を効率良く濃縮する。

PH03-058784 新規なシクロマルトデキ ストリナーゼ及びその製 造方法

微生物生態学研究室 掘越 弘毅 他2名

〔新規物質〕〔用途〕甘味料としてのマルトオリゴ糖の生産用酵素

SOME DIFFERENCES BETWEEN JAPANESE AND FINNISH CULTURE, NATURE AND HABITS

by Terhi Siimes,
Chemical Engineering Laboratory

I was sitting in a crowded train looking at people around me and wondering how come they did not seem to suffer from the air which was hot and humid inside the train. Some of them even seemed to have ability to sleep when they were standing. The old lady on the other side of the car smiled to me sympathetically. Everybody could see that I was having my first train trip in Japan watching very carefully the advertisements hanging down from the ceiling. I was the only one who was fingering a brand new map of Tokyo. After the almost everlasting ride I arrived to RIKEN directly to my first sake-party in which I had my first experience about real Japanese food and drinks. I was also introduced to my new work mates, who taught me some basic Japanese table manners. When that day was over and I stretched out on my futon I felt exhausted but very happy.

After living awhile in Japan I realized the most interesting things and the most remarkable differences between Japan and Finland. One pretty visible item is the size of population which is 20 times bigger than in Finland though the surface area is about the same. To live and to travel in a metropolis is also exciting experience for someone who comes from a small city like Helsinki (where there is for example only one subway line). Another, fascinating difference I can find when I am observing the nature and the climate. Finlands lakes and coniferous woods are almost opposite to the lush, deep green mountains and slender bamboo forests. Further, the scenery of the shore area in Japan looks very exceptional for me because in Finlands archipelago there are thousands of desolate rocky islands.

In Finland we also have the four seasons but they are different than Japanese ones. Temperature

varies usually between -25 and +25 degrees Celsius during the year. Our winter is long, dark and depressing, but if you visit northern part of Finland that time, you might be lucky to see the colorful aurora in the north poles otherwise so dark sky. In Lapland you also have a possibility to visit Christmas-land and shake hands with Santa Claus. Between winter and summer we do not have any special rainy season (it rains equally during all the seasons). Then in the summer time the nature starts to bloom again. Because the sun sets down only for few hours that time, days are long, light and enjoyable.

In Finland we do not have so many festivals or red letter days. The most important one is the Midsummernight festival (in the middle of June), where we celebrate the midnight sun and the white nights. Usually we decorate our houses or summer-cottages with young birch trees and in the evening we gather around a big bonfire to eat and drink with our friends. Also bathing in a sauna for several hours is an important ritual for Midsummer Eve.

For Finnish people sauna is as important part of the daily life as the hot bath is for Japanese. There are many traditional customs related to the sauna bathing. For example in the sauna we like to 'hit' ourselves with bunch of birch branches to relax our muscles. Also swimming is very refreshing for body after sauna. But during the winter time, when lakes are frozen, only the most fearless and eager people can swim in a hole in the ice.

I have been asked many times which one I like best sauna or hot bath and the answer is that I like both very much and I will take the custom of having a hot bath in the evening with me when I go back to Finland.

US TOGETHER

背の高い輝くブロンド美人、化学工学研究室で「バイオプロセスの異常診断システムの開発」研究に従事。

日本とフィンランドの違い

私は混んだ列車の中に座って、あたりの人々を見ながら、何故この人達は列車の中の暑い、湿った空気に平気なのだろうかと不思議な思いに駆られていました。

あきるほど続いた乗物の後で、やっと理研に到着しました。理研に着くやいなやパーティが始まり、ここで私は初めて日本の食物と酒を経験することになります。これから一緒に仕事をする同僚に紹介され、日本のテーブル・マナーの初歩を教えてくださいました。宴が終わり、布団に横になった時は、疲れてはいましたが非常に幸福な気持ちを味わっていました。

日本でしばらく生活した後、私は日本とフィンランドの間にあるいくつかの興味深い、しかも顕著な相違に気が付きました。まず人口の大きさです。国土面積はほぼ同じなのに、日本の人口はフィンランドの20倍もあるのです。ヘルシンキのような小さな町（例えばこの町には地下鉄が1本しか走っていないのです）から来た人間にとっては、首都圏に住み、そこを動き回ることも非常に刺激的な経験でした。また、フィンランドの湖と針葉樹の森は、日本の緑の生い茂った山やほっそりした竹林とは全く対照的です。無人の小島が数多く点在するフィンランドの海を見慣れた者からすると、日本の海岸風景も非常に目新しくうつりました。

フィンランドにも四季はあるのですが、日本とはやや趣を異にしています。年間の気温は摂氏-25から+25度もの変化をします。フィンランドの冬は長く、暗

く、人の気持ちを落ちこませますが、この時期に北部を訪れると北極の暗い空を背景にしたオーロラを見るという幸運をものにすることが出来るかもしれません。ラップランドへ行けば、ひょっとしてクリスマスの国を発見して、サンタ・クロースと握手することができるかもしれません。そして待望の夏が来るとすべてのものが活気づきます。この時期は夜はわずか4時間、長く明るい昼間を楽しむことができるのです。

フィンランド人が大切にしているお祭りに6月中旬の“真夏の夜祭り”があります。真夜中の太陽と白夜を祝い、家や別荘をシラカバの木で飾り、夜には焚火を囲んで家族や友人達と飲んだり、食べたりします。この祭りの前の晩は、サウナで数時間過ごすことが大切な行事になっています。サウナは、日本人にとってのお風呂と同じように、大事なもののなのです。サウナに入るときには、昔からの習慣がたくさん残っています。例えばサウナではシラカバを束ねたもので体を叩きますが、こうして筋肉をほぐすのです。サウナの後の泳ぎも楽しみの1つですが、冬季に凍った湖で泳ぐにはかなり勇気が必要とします。

サウナと日本式のお風呂とどちらが好きかと尋ねられることが多いのですが、私は両方とも好きです。フィンランドに帰っても、夜に日本式のお風呂に入る習慣を続けたいと思っています。



ラップランドの荒野に昇る春の太陽



箱根でのハイキング

理研公開講演会要旨

「エレクトロニクスの挑戦」

現在、エレクトロニクスは電気炊飯器からテレビ、衛星放送、そして産業用機械、ロボット等、ありとあらゆる日常生活、産業の中に入り込み、エレクトロニクスを抜きにして現代を語ることはできません。大きな真空管から始まったエレクトロニクスはトランジスター、集積回路 (Large Scale Integration, LSI)、超高集積回路 (Ultra Large Scale Integration, ULSI) と発展し、約1千万個の素子を指先に乗せることができるほど、一個一個の素子を小さくし、いろいろな機能をもたせることが可能になってきました。素子の微小化は限りなく進んでいるように見えます。研究では既に人間は原子1個1個を制御して好きなところに配置することができるようになりつつありますが、現代のエレクトロニクスはどこまで素子を微小化できるのでしょうか。また素子を微小化していったとき、そこで起こる現象は我々が日常見ている現象と同じなのでしょうか。

ここでは素子を微小化していった時に期待される全く新しいタイプの素子の一例ならびに最近の原子オーダーでの材料制御の例を示しましょう。

電子は粒子としての性質を持っていると同時に波の性質も持っていることはよく知られていることです。エレクトロニクスで扱う材料あるいは素子の寸法が、電子の波としての波長 (ドブロイ波長、約0.01ミクロン程度) と同程度以下になると、いわゆるトンネル現象 (エネルギーの壁があっても、その程度の薄さになると電子は通り抜けていける現象) が出てきたり、また材料・素子の寸法が電子の平均自由行程 (材料の中で衝突せず動ける距離) と同程度あるいはそれ以下となると波として電子が干渉する性質が顕著になり、従来と全く違った素子を期待することができます。LSI、ULSIでは電子は古典的な粒子の描像でその性質を殆ど記述できますが、LSI、あるいはULSI後として期待される素子は、いま述べたような電子の波の性質を制御した素子になるのではとも考えられています。図1は電子波干渉素子の1例です。左の電極から入った電子は約1ミクロン

の直径 (太さ約0.1ミクロン) の細線リングに入ります。電子は波としての性質を持っているためにリングの上部、下部に分かれて伝搬しますが、右の合流点でリングの上部を通った電子波と下部のリングを通った電子波の波の位相が一致すると強い電子の波、即ち強い電流として観測され、位相が合わないと弱い電流として観測されます。そして磁場や電界で外部から電子波の位相を制御してやると、いわゆる電子波の干渉現象が電流の振動として観測されます。このような電子波の干渉効果を利用した素子が将来期待されています。

また原子オーダーでの材料制御の例は人間の材料制御の究極の形を示したものです。材料が原子からできている限り材料制御の究極の形は原子一個一個の制御であり、それ以上のものはありません。最近原子一個一個をあたかもピンセットでつかむようにして任意の所に原子を配置することが可能になってきました。図2はアメリカのIBMでなされた実験例を示します。これはNi金属の上にキセノン原子を低温で走査型トンネル顕微鏡を用いて一個ずつ配列しIBMと言う原子の文字をかいたものです。この様に原子を直接操作できるようになると、真に原子オーダーの素子が将来期待されます。

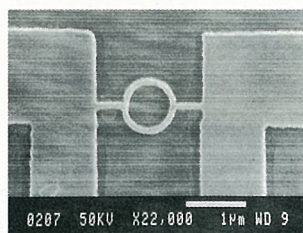


図1 電子波干渉デバイス

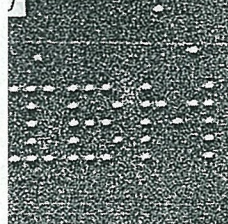


図2 Niの上にXe原子で書いた文字“IBM”

半導体工学研究室

主任研究員 青柳 克信

理研シンポジウム（9月）

テ マ	担当研究室	開催
宇宙放射線の観測 －HETE：高エネルギートランジェント天体の研究－	宇宙放射線	9 / 3
LASERS IN NUCLEAR PHYSICS 第4回「微粒子材料の設計と開発」	サイクロトロン他 分離工学	9/9,10 9 / 24

ライフサイエンス筑波研究センター 遺伝子科学技術の研修を行っています。

ライフサイエンス筑波研究センターでは、遺伝子科学技術分野の研究者などを対象に、組換えDNA技術・細胞培養技術・DNA解析技術・遺伝情報解析技術等の遺伝子科学技術の研究成果を広く組立てていただくために、本年3月より研修事業を開始しました。第1回・第2回研修では、「遺伝情報利用技術等」を3月11日～3月15日の間、第3回研修では「蛋白質プローブを用いたcDNAクローニング法」を7月22日～7月26日の間実施し、いずれも16～20名の定員を大幅に越す応募が、全国の研究機関よりあり、この分野の先端技術習得に対するニーズの高さを、再認識しているところです。

今後さらに、本年度は「cDNAライブラリーの作成」・「細胞取扱い術（発生工学的手法の応用）」・「ヒトゲノム解析のための実験技術」等のテーマについて、研修のための準備を進めています。

お問合せ：理化学研究所ライフサイエンス
筑波研究センター
遺伝子科学技術研修事業推進室
TEL. 0298-36-9112





“Something Like That”

4・5年前に見栄講座というのがはやったことがある。いかに見かけだけで「らしく」するかという軽薄短小の時代（もう過去になったようだが……）にふさわしい企画であった。もちろんあの企画にはパロディー精神が宿っていたと解釈しているが、ここではあの企画にならって、以前理研に留学していたフランス人研究者から筆者が伝授を受けた、研究室で英会話をそれらしくやっていたのけるためのちょっとした“こつ”を述べてみようと思う。もちろん彼女達の名誉のために実名は出さない。

- 1) まず会話を成立させるために、会話を途切れさせてはならない。そのためには少しくらい分からない単語があったり文法があやしくても考え込まずとにかく話を前に進めることを考える。そのための便利な言葉が“*How to say*”と“*Something like that*”である。言葉があやしくなりかけたら、会話の途中で“*I don't know how to say.*”と言って、少しだけ考え込むような仕草をする。相手は会話の行きがかり上、その会話に適当な言葉を捜し出してくれる。もし不幸にして適当な言葉が見つからないときは、言いたいことを簡単に説明して“*Anyway, something like that.*”と言って会話を続行する。この用法は非常に効果があり、筆者は一度ならず「おまえの英語は流暢だ」といわれたことがある。ただしこの用法は文字通り中身がないので、多用すると「おまえはしゃべりすぎだ」とおこられることになる。彼女達はしゃべりだすと長かった。
- 2) 同じ研究室に外国人がいると、たまにはお互いの流儀の違いからいやなことも言わなければならない。また何か頼み事をしなければならぬこともある。これらの場合には「悪いけど」という日本的な気持ちをストレートに伝えると相手もそれなりに対処してくれる。その場合、“*Unfortunately*”や“*If you don't mind.*”、“*Would you please...*”、“*Would you mind if...*”といった用法が効果的である。だいたい科学者たるものルールには弱い。しかし“*must*”や“*have to*”でルールを押しつけると角がたつ。そこで特に身振り手振りを大きくして、“*Would you please...*”でこちらの要望を伝え、“*unfortunately*”であるがこれがこのルールであると説明すると、相手

は肩をすくめて“*OK*”とって納得する。この“*Would you please...*”は彼女達がよく使っていた。

- 3) 会話の場合、必ずその場の雰囲気というものがある。そこで動詞の使い方が分からなかったり動詞を思いつかないときには、想像力を働かせて“*have*”や“*take*”などの意味の広い動詞を用いる。もちろん本来の用法ではこれに前置詞や副詞をとまって微妙な意味の違いを使い分けるわけだが、その意味の違いの認識は相手にやってもらう。彼女達は電話口の人に人を呼んでもらうときに“*May I have Dr.~?*”とよくやっていた。

以上は当然のことながら、会話でのみ成立し、文章では使用できない。また雑談の場だけで有効で、科学的な討論の場でこのような英語を使うと会話にならないし、頭の中身を疑われるのが落ちである。しかし幸いなことに科学者の場合、英語で書かれた専門用語には日頃親しんでおり、かえってその専門用語の日本語訳の方に不慣れな人も多い。そのような人は専門分野の会話なら何とかこなすものである。けれども何らかの理由で日常的な英会話を行わなければならないときに、上記のフランス流英会話術はとにかく会話を成立させる上で有効だと思う。どうせ雑談であるからたいした事はしゃべっていないのだが、話をしなければ友達になれない。それよりもコミュニケーションの不足は相手に誤解を招きやすい。とにかく会話を成立させることができれば、自ずと自分の会話英語の欠点が分かってくる。英語がうまくなるだろう（と自分で自分を慰めている）。



動物・細胞システム研究室
 研究員 池 郁生 (いけ ふみお)