

理研ニュース

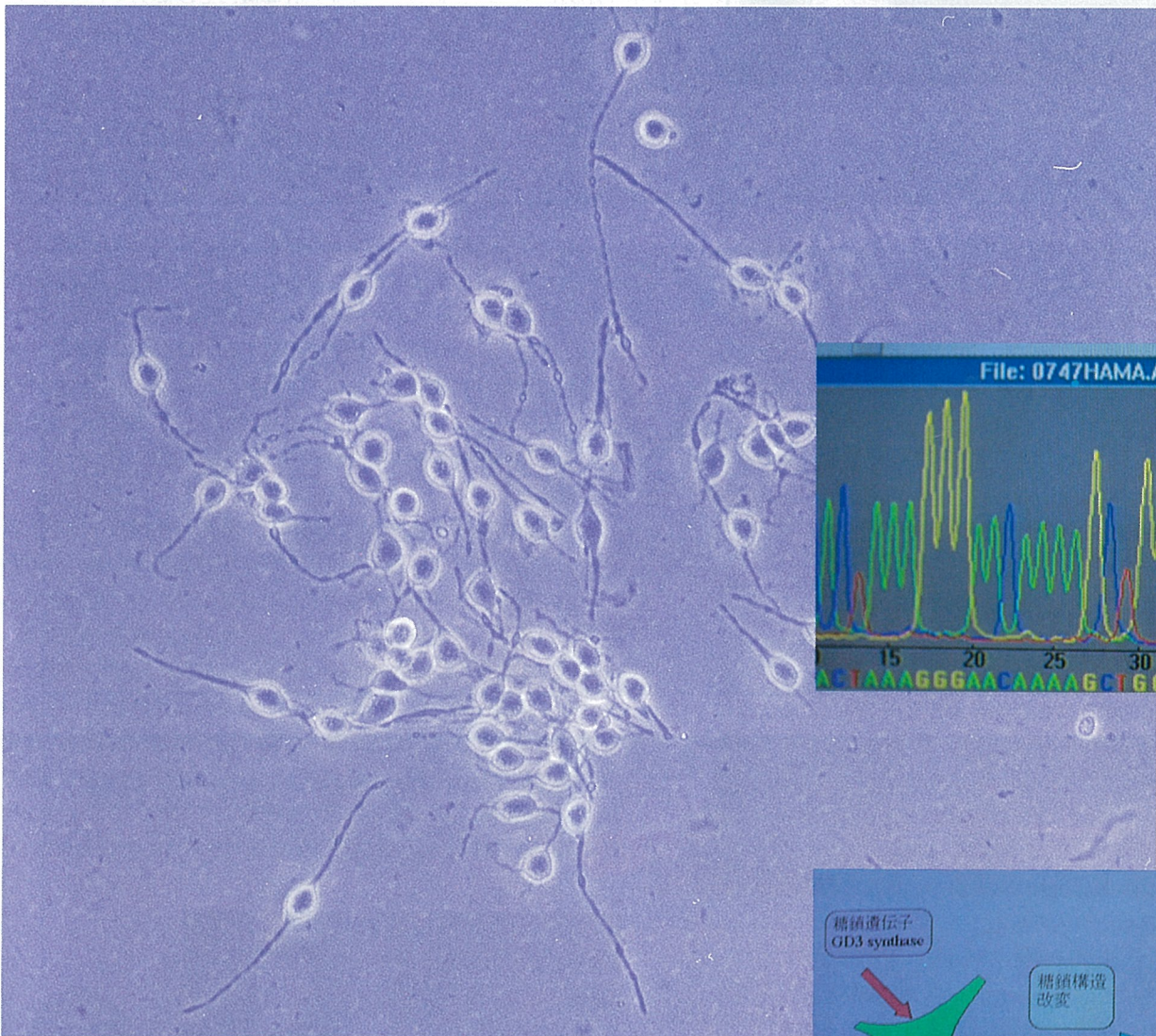
No.163 January 1995
理化学研究所

2●年頭ごあいさつ
理事長 有馬朗人

3●TOPICS
打ち上げをむかえるHETE衛星

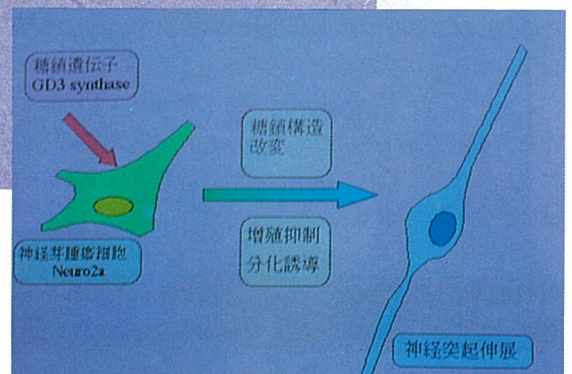
4●研究最前線
神経細胞の分化誘導遺伝子を発見

8●原酒
研究評価雑感



GD3合成酵素遺伝子の塩基配列(一部)

神経分化誘導遺伝子の導入で正常化したマウスのがん細胞
(記事は4ページ)



神経細胞の分化誘導のモデル図

理化学研究所の理念

理事長 有馬朗人



新年おめでとございます。本年も皆様にとって良い一年でありますことをお祈り申し上げます。

本年は第2次世界大戦争に日本が敗けて五十年である。と同時に国際連合が発足し、世界に新しい秩序を築き始めて五十年である。敗戦直後の廢墟から今日までの日本の復興は、言うまでもなく誰の目にも予想を遥かに超えたものであった。しかしこの戦後五十年目の日本には、極めて多くの方面で反省しなければならないこと、変革を必要とすることが目立ち始めてきた。基礎科学や技術の開発もその一つであり、教育もまたその一つである。

科学は発見を中心に、人類にとって新しい知見を加えながら発展する。技術は発明を積み重ねながら、発見を通じて明らかになった知見を、日常に役立つように具体化することである。この二つは共に健全に育たなければならない。科学が十分に根づいていなければ、技術は進まないし、技術力が十分に備わっていなければ、科学の発育が遅れることは、過去の経験や、国の内外の歴史が示している通りである。

日本における独創的研究の必要性が大きな声で叫ばれるようになって久しい。この問題は戦後五十年にわたって、日本の工業界を中心に社会全体がとった方針に対する批判である。大学や研究所における研究に対する期待は、むしろ戦前あるいは敗戦直後に強く、その後の日本の工業力の勃興期には極めて弱まっていた。その理由はアメリカからの技術導入に日本の工業は専念し、それに大いなる成功を収めたからである。

この方針の下では、大学は単に水準の高い平均的な知識を持った若者を提供しさえすれば良かった。事実入試が終わったら直ちに会社へ渡してくれ、後は会社で訓練するからと言う声をしばしば聞いたものである。

湯川、朝永、江崎と物理学のノーベル賞受賞者の研究が戦前か、敗戦直後に行なわれた、ということは象徴的である。日本で独創性が評価され、独自の学問研究が大切にされたのは、むしろ戦前ではなかったかと思ふ。

そのような雰囲気によって、日本の大学の理工学教育はポリテクニク的になり、もっぱら足腰を強めることに精力を盡してきた。

この結果独自の技術開発がおくれた。日本の技術力が世界の最先端にとどき始めた頃から、様々なほころびが目立ってきた。まず15年前に起こった計算機のOSのスパイ事件であった。2、3の大企業がこれに巻き込まれたが、日本のソフトウェア技術の弱さが露呈したのである。また最近ではワーキング・ステーション、マイクロ・プロセッサ、超並列計算機、そしてソフトウェアにおける日本の立ち遅れには、外国における技術開発に依存する体質の病的な弱さが、明確にあらわれているのである。ここではエレクトロニクスについて述べたが、他の分野でも似た例を指摘することができる。一方先進技術を移植して大量生産で成功する時代は明らかに過ぎ去った。韓国や台湾、シンガポール等々の工業力が、急激に伸びてきたからである。

このような危機から脱却する方策として、にわかに独創性が重要視されるようになってきた。そして猫も杓子も口を開けば独創性というようになったのである。しかし御題目のように言っていれば、急に国中に独創性が満ちてくるものではない。独創性を重要視し評価する雰囲気が生まれて、10年か20年経てから独創性が生まれるようになるであろう。逆に言えば今こそ基礎科学を重視し、それへの投資を増加しなければ、21世紀初頭に間に合わないのである。

戦前は基礎科学と独創性を大切にしようという根拠の一つが、理化学研究所の創立である。先進国の科学・技術水準に追いつくため、応用科学、実学が重要視された時代に、基礎科学を開発することを目的として理研が生まれた。しかも外国の研究の模倣ではなく、独自なものを求めたことは、大いに誇るべき態度であった。もう一つ理研が誇りにすべきことは、基礎たる純粋物理や化学の研究のみならず、应用到に密着する工学や農学の基礎的研究を重要視したことである。繰り返し書くが、理研での研究は他の模倣ではない独創的なものであることが要求されていた。このような理化学研究所の理念は、今日こそ大いに振興すべきものなのである。

新聞記者に「21世紀の研究者像」を語る有馬理事長



打ち上げをむかえる HETE 衛星

宇宙放射線研究室が「MIT・ロスアラモス研究所(米)、CESR(仏)」等とγ線バーストの解明を目指して共同で進めている、小型・低コスト HETE の天体観測衛星の「打ち上げをいよいよ今年むかえます」。衛星はほぼ完成し、現在バージニア州で種々の試験を行っているところです。

γ線バーストは突然大量のγ線が爆発的に宇宙から飛来する現象で、東西冷戦さなかの1967年に、地球上の核実験を監視していたアメリカの人工衛星によって偶然発見されました。

その起源は強磁場(10¹²ガウス)をもつ銀河円盤内の中性子星である、と考えられてきましたが、最近のコンプトン・ガンマ線天文台の観測によるとバーストの天球分布は等方的で、銀河系の端に太陽系が位置することを考慮すると、バースト源は銀河円盤の外部に分布していると考え

ざるをえません。そこで数10億光年も遠方の、宇宙の果てで起こっている現象であるとするアイデアが注目を集めています。あるいは半径30万光年に達する巨大な暗いHaloが銀河系のまわりを取り囲んでいて、バーストはそこで発生しているという考え

方もあり、熱い議論がたたかわされています。いずれにせよ、初期宇宙や銀河系形成に関わる問題につながります。

ブラックホール候補天体など、HETEが目標とする天体は他にも数多くあり、国際的に期待されています。打ち上げという最後のハードルを越えれば、今年の終わりには重要な観測データが地上に降りてくるでしょう。



1995年 アメリカ合衆国の東海岸上空よりロケットを使って、打ち上げられる予定

「HETE」は観測衛星です

High Energy Transient Experiment=HETE(ヘティ)
高エネルギー・トランジェント天体観測衛星

HETEのイメージキャラクター「ヘティ」

私は「HETE」。「ヘティ」って呼ばれている。「ヘティ」は、観測衛星なの。

地球のまわりを回りながら天体を観測するの。「人工衛星の形をした望遠鏡」なんです。

「人工衛星の形をした望遠鏡」

「HETE」ってどこがどうなってるの

- X線監視装置
- ガンマー線分光器
- UV(紫外線)カメラ
- 最新鋭(並列)コンピュータ
- 太陽電池
- アンテナ

こんなふうになっているのよ

「HETE」が挑むガンマ線バーストの不思議とは?

ガンマ線バーストの分布

星の分布

ガンマ線爆発は、あれども天体の正体は見えずこのガンマ線爆発の謎に迫りバーストを起こしている天体の正体を探ることが観測衛星「ヘティ」の目的です。

そう簡単においそんで

ヘティはガンマー線だけじゃなくてX線だって、紫外線だって同時に調べているんだから絶対正体見つけてやるんだから。

光は30万km/hから30億km/hまでガンマ線ってあちこちからくるのねえ!?

いそいでバーストを探らなくちゃ

理研 宇宙放射線研究室

イラスト制作: OIZUMI YOSHIZUMI

神経細胞の分化誘導遺伝子を発見

老人性痴呆症の治療に大きな手掛かり

国際フロンティア研究システム糖遺伝情報研究チームでは、細胞表面に存在する糖鎖をつくる遺伝子の研究を続けてきた。このほど、ある種の糖鎖関連遺伝子（GD3合成酵素遺伝子）が、神経細胞への分化の引き金となる神経分化誘導遺伝子であることを発見した。

この発見は、一個の細胞に始まる生物細胞が、細胞分裂を通じて身体を構成するさまざまな部分に分化していく中で、神経細胞ができる仕組みに直接関わるものとして生物学的に極めて重要であり、脳・神経科学研究の進展に大きく寄与するものである。

また、今回の研究では、実際がんに化して無制限に増殖を繰り返す神経細胞に、神経分化誘導遺伝子となるGD3合成酵素遺伝子を導入することで、増殖の停止と神経細胞機能の正常化に成功しており、今後、がんや老人性痴呆症の治療など、医療分野における貢献も期待できる。

本成果は、Journal of Biological Chemistry 12月号及び第2回糖鎖工学シンポジウムで発表された。

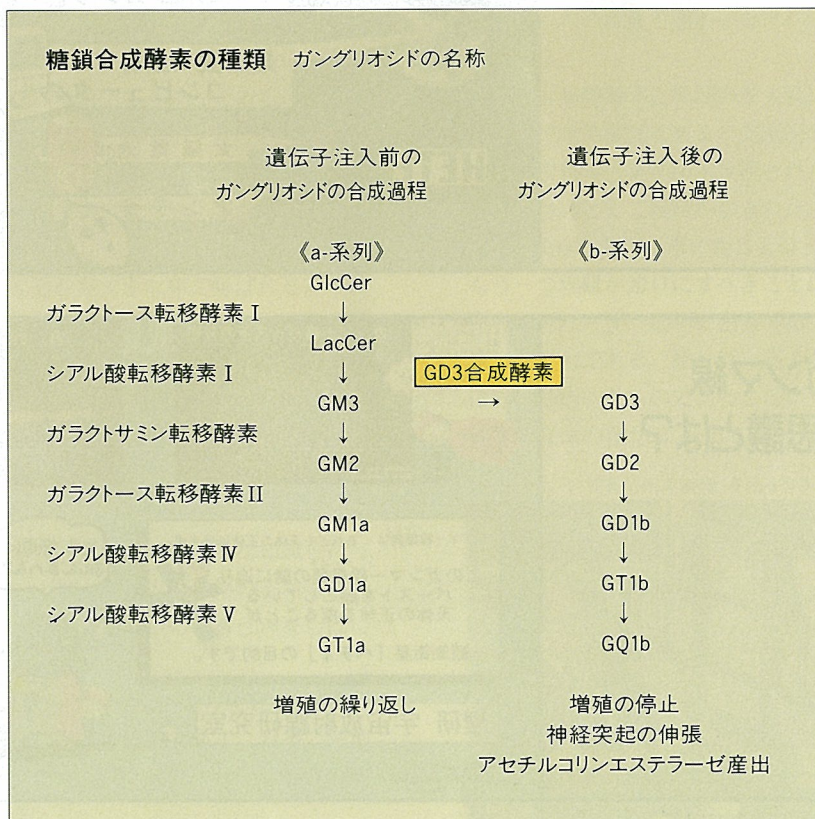
細胞表面に生える“ヒゲ”

細胞の表面にはヒゲのような糖鎖が数多く生えている。個々の糖鎖はグルコースなどの糖がつながった細長い分子構造をしており、細胞表面の蛋白質や脂質と結びついている。同じ生物であっても、体の部分によって細胞に生える糖鎖の種類や生え方は大きく異なっている。

これまで、細胞ががん化すると糖鎖の形や生え方も変化することや、ウイルスが細胞に侵入するときに糖鎖を足掛かりに利用することなどが知られているが、糖鎖自身が細胞にとってどのような役割を果たしているのか、ということはほとんど解明されていなかった。

しかし、糖鎖は無秩序に存在するのではなく、その生え方は遺伝子上できちんと規定されており、細胞間の認識やその相互作用、さらに情報のレセプター（受容）機能などをつかさどっていると考えられる。それだけに、糖鎖の機能の発現がどのような仕組みで行われ、いかに制御されているかということ

図1 糖鎖合成過程





細胞培養の研究風景(左、右)



を知ることは、生物学上のきわめて重要な研究テーマといえよう。

シアル酸を持つ糖脂質・ ganglioside に注目

フロンティア研究システム糖遺伝情報研究チームでは、こうした観点に立って、糖鎖をつくる遺伝子の発現・制御機構の解析研究を進めてきた。

その具体的な研究内容に入る前に、今回の研究のアプローチを概説する。

糖鎖は、さまざまな種類の糖が一つ一つ異なった酵素(糖転移酵素)によって繋がられてできあがる。したがって、それぞれの酵素の構造と機能、ひいては各酵素の生成を規定している遺伝子の構造を把握することが研究の第一歩となる。

糖転移酵素は、付加する糖の種類と付加される側の糖鎖などの構造により、それぞれ異なった分子種が存在すると考えられており、その種類は100を超えるものと見られる。その中の一つにシアル酸を糖鎖に転移する酵素(シアル酸転移酵素)がある。当研究チームでは、このシアル酸転移酵素の研究から細胞分化のメカニズムの研究を始めた。

というのも、シアル酸を持つ糖脂質(ganglioside)というは、神経系細胞や血球系細胞への細胞分化を誘導促進する機能をもつと考えられ、ganglioside生成に関わるシアル酸転移酵素の発現・制御機構の解明がその証明につながると考えられたか

らである。

シアル酸転移酵素は、CMP-シアル酸から糖鎖にシアル酸残基を転移する反応をつかさどっている。生体内にはさまざまな様式でシアル酸が糖鎖に結合しており、一つの酵素はただ一つの結合のみを作る(一結合一酵素)という原則にしたがうならば、およそ16種類のシアル酸転移酵素の存在を考えればよいことになる。しかし、シアル酸転移酵素はシアル酸を付加する糖残基のみを認識しているのではなく、その前後の糖鎖構造や、場合によっては糖鎖以外の蛋白質・脂質の構造をも認識している。したがって、シアル酸転移酵素の分子種は、かなりの数が存在しているものと考えられる。つまり、個々の細胞は、その細胞分化の状態に応じて数多くのシアル酸転移酵素を適宜使い分けていると思われる。ただ、こうした細胞分化との直接の関連は、これまで推測の域を出ないものであった。

マウスのがん細胞 Neuro2a細胞を素材に

当研究チームでは、これまでに、特定の糖鎖を含んだganglioside(GQ1b)が、神経芽腫瘍細胞(GOTO細胞、Neuro2a細胞など)の増殖を停止させるとともに、正常な神経細胞への細胞分化を促進して神経突起を伸長させることを発見している。しかし、gangliosideの物理化学的性質が複雑であるだけでなく、それ自体が分解しやすいため、神経

突起を伸長させる原因がガングリオシドにあるかどうかを証明するまでには至らなかった。

そこで、今回の研究では、マウスのがん細胞であるNeuro2a細胞に、GD3合成酵素遺伝子(ガングリオシドの一つであるGD3を合成するシアル酸転移酵素を規定する遺伝子)を導入して、人為的にGD3を発現させることにした。つまり、図1のように、Neuro2a細胞では、a-系列のガングリオシド合成過程(GM1からGT1aに至る過程)を行っていると考えられるが、導入するGD3合成酵素遺伝子の発現により、GM3をGD3に変化させることをめざすものである。

実験の結果、GD3合成酵素遺伝子を導入したNeuro2a細胞において、GD3が新たに合成され、細胞自身が持っているガラクトサミン転移酵素以下の酵素の作用によって、図1におけるb-系列の合成過程が進んだ。さらに、がん細胞特有の無制限な増殖を停止させることに成功した。

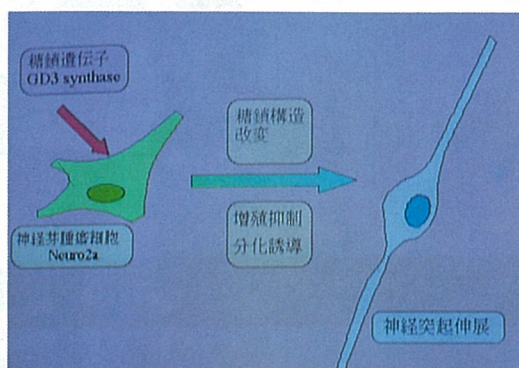
それだけでなく、正常細胞と同様にNeuro2a細胞から神経突起が伸長し、アセチルコリンエステラーゼ(神経伝達物質の一つであるアセチルコリンを分解する酵素。情報伝達を終えたアセチルコリンを順次分解することで、効率的な情報伝達が図られる)を産出するなど、Neuro2a細胞が明らかに正常な神経細胞に分化したことを確認した。(写真Aは元のNeuro2a細胞だが、写真BのGD3合成酵素遺伝子導入後のNeuro2a細胞では、正常な神経細胞に特有の神経突起が伸びていることが観察できよう)

このことは、Neuro2a細胞にGD3合成酵素遺伝子を導入したことで糖鎖構造が改変されたことを示している。また、アセチルコリンエステラーゼをも発現したことから、誘導された神経細胞は、アセチルコリンにより作動する神経細胞であると考えられ、コリン作動性神経細胞への分化のメカニズムの解明に向けても大きく道を開いたといえよう。

分子生物学や医療の発展に貢献する

現在までに、多くの神経分化誘導遺伝子の研究がなされているが、今のところ遺伝子産物の機能がここまで特定された報告はない。

今回の研究で、一つの糖鎖合成酵素遺伝子が神経細胞への分化の引き金となる全く新しい神経分化誘



神経細胞の分化誘導のモデル図

導遺伝子であることを明らかにしただけでなく、特定の糖鎖が特定の機能の神経細胞への分化誘導因子となることを証明できたことは、神経細胞の発生と分化の研究の面からも画期的なことといえる。

さらにいえば、神経細胞にとどまらず、一個の細胞から出発した生物細胞が身体を構成するさまざまな部分の細胞に分化していく過程を、糖鎖の役割から考えるという生物学研究における新しい視点を提供することができたといえよう。

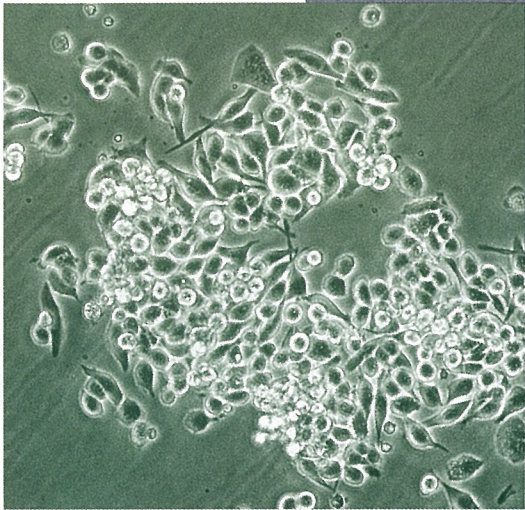
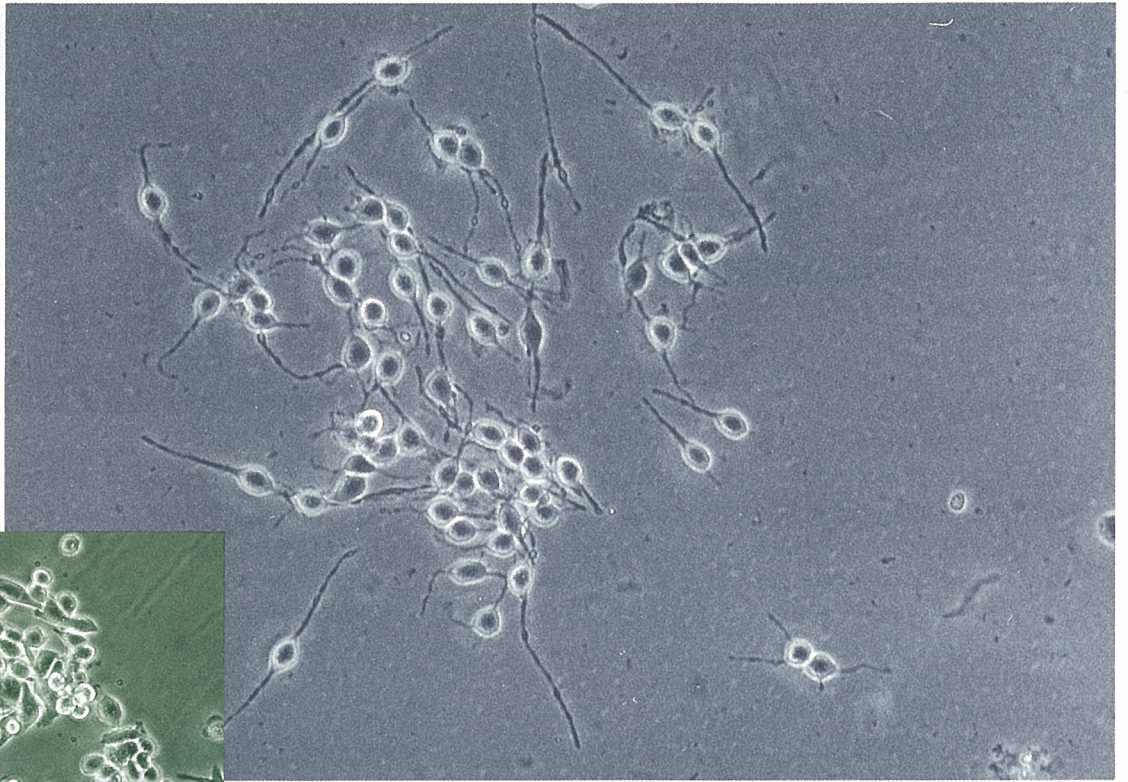
近年、分子遺伝学的方法により、神経系の発生・分化に関わる遺伝子を解明する研究が活発に行われている。自然発生的な突然変異動物を研究することにより、遺伝子の変異によって神経系の発生と分化が変化することが次第に明らかになってきた。これを受けて、変異原を人為的に加えて行動突然変異を誘発し、その脳神経系を解析することも盛んに行われている。

たとえばショウジョウバエによる行動遺伝学的解析、運動失調マウスを用いた行動と脳内の形態および構成蛋白質の解析、線虫を用いた運動性、走化性、筋蛋白質の研究も盛んに行われてきた。

これらの動物を材料とした遺伝学や発生学の豊富な知識の蓄積と遺伝子工学を組み合わせることにより、神経分化の制御遺伝子、細胞間相互認識分子などの研究が進められている。

こうした中で、Notch, Delta, E(spl) など多くの遺伝子が、その機能として神経分化の制御や誘導を行う遺伝子として登場してきており、現在、これらの遺伝子の神経分化の制御あるいは誘導遺伝子としての機能、並びにこれらの遺伝子がコードしている蛋白質の機能の解明に向けて世界的に激しい競争が行われている。今回の成果は、このような研究競

写真B



写真A

争にも大きな影響を与えるものと期待される。
 さらに、神経細胞のがんや、最近問題になっているアルツハイマー症候群（老人性痴呆症）の予防・治療の面でも貢献が期待される。神経細胞が萎縮することが原因とされるアルツハイマー症候群の患者では、神経ネットワークが萎縮して切れてしまうことが原因とされているが、糖鎖合成機能の解明を通じて、その治療や予防を図ることが可能となろう。また、遺伝的にアルツハイマー症候群の因子をもつ人が存在することも明らかになっているが、今回の成果のように正常な遺伝子の導入による治療の可能性も期待できよう。

字に相当する。それほど糖鎖のもつ情報量は大きいといえるわけだが、これまでの分子生物学においては、もっぱらDNAを含む核酸と蛋白質を中心に研究が進められてきた。今後は糖鎖という新しい視点から考えることで、画期的な成果が得られるものと期待している。

なお、本研究では、GD3合成酵素遺伝子のcDNAクローニングにおいて、協和発酵(株)東京研究所の協力を得た。

文責：開発調査室

監修：国際フロンティア研究システム
 糖遺情報研究チーム
 チームリーダー 辻 崇一

糖鎖研究が分子生物学の未来を広げる

今回の研究において、糖鎖の変化がなぜ細胞自体の正常化につながったかということは、これからの研究課題である。おそらく、糖鎖が細胞へ情報を伝えるアンテナとなっていて、糖鎖の正常化によって情報が正しく伝達されるようになり、細胞分化が正しく進行するというメカニズムが推定される。

いずれにしても、細胞を構成する各要素の情報量を言語に置き換えて比較すると、遺伝子を構成する核酸をモルス信号にたとえれば、蛋白質を構成するアミノ酸の情報はひらがなに、糖鎖の“糖”は漢

辻 崇一チームリーダー



糖遺情報研究チームスタッフ一同





研究評価雑感



筆者近影

昨年は研究業績レビューが集中した年だった。11月下旬から12月上旬にかけての4週間に5研究室が中間レビューを、1研究室が最終レビューを受けた。業績報告の聴講は時間的にも体力的にも容易でなく何かと精神的苦痛を伴うところもあるので敬遠して来たのだが、今回は立場上もありどうしても都合が付かなかった1件以外は全部聴講した。そこで得た感想の一つに「異分野間相対評価用データ」という問題があるように思うので、敢えて議論を喚起してみよう。

レビューの際に提出されるデータは何れのタイプのレビューでも概ね同じで、出版物、特許、受賞、マスコミ報道等のリスト、これに口頭と書面による解説を付ける。これら項目の何れを主たる指標として研究業績を評価すべきかは、研究室(者)なり研究分野の属性(大型プロジェクト研究か小型各個研究か)や、それらの歴史的背景に応じて様々に異なって然るべきだろう。しかしながら出版物、特に原著論文は科学研究の成果として最もスタンダードな性格をもつ要件であり、「社会に対するアウトプットは出版物だけ」という場合も少なくない。出版物の評価に際しては自ずと他の項目の場合とは異なった、より注意深い分析が必要な筈である。

出版物を評価するためのデータとしては、著者、論文題目、発表雑誌とその巻・頁・年を列挙した論文リストを示すのが一般的である。このリストが与える最も単純な情報は論文数で、論文の初めと終わりの頁が示されていれば、研究内容の重厚度についてもある程度の推定ができ、研究(出版)活動の総量に関するかなり正確な情報が得られる。しかしながら、論文リストから研究成果の影響力に関する情報を得ようとすると、これはなかなか難しい。雑誌名は当該研究分野での絶対評価に有効であるが、異分野間の相対評価にはあまり役立たない。論文リストは所詮研究成果の発信記録であって、受信記録情報を含んでいないのである。

研究成果の受信状況を簡便に見積る手段として、インパクトファクター(IF)がある。IFは、Institute for Scientific Information(ISI)が発行するScience Citation Index(SCI)。またはSocial Science Citation Index(SSCI)のデータを基に計算される雑誌のインパクト性指標の一つで、毎年Journal Citation Report(JCR)の中に公表される。ある雑誌に掲載された論文の過去2年間の被引用回数の合計(A)を、その雑誌が2年間に掲載した論文数の合計(B)で割った商

研究業績レビューにて



(A/B)がIFである。例えば、IF=20の雑誌に掲載された論文は、以後2年間に平均20回引用されるだろうと推測し、これをもって影響力の指標とする訳である。便利な方法であるが、IFは論文発表件数が多い研究分野の雑誌で顕著に高い値を示す傾向があるので、このまま異分野間の相対評価に利用する訳にはいかない。

異分野間の相対評価に役立つ情報は、理研から発信された研究成果がどれだけ広く国内国外の研究界に浸透しどれだけ多くの研究者に利用されているかを、研究者集団サイズの違いをノーマライズした形で示す指数である。この様な目的をある程度満たすかもしれない例として次のような手法を考えた。研究室の代表的論文20篇程度について引用例を全て洗い出し、外国人研究者による引用数:日本人研究者(自分は除く)による引用数の比率を計算するのである。こうすれば、当該研究分野が国内あるいは国外に偏在・局在しない限り、研究成果の伝播性に関する規格化された指数が得られる筈である。この様なデータを添付すれば、レビューは更に緊張度の高いものとなり、またその結果の利用価値も格段に高いものとなるに違いない。データベースと電算機の発達のおかげで技術的障害は無く費用も知れたものである。

この様な提案が研究者にとっては苦痛であり研究全般に対してもある種の危険を伴うものであることは承知しているし、また、研究業績がこの様な簡単な操作で数値化できるとは毛頭思っていない。しかしながら、この手の分析を永久に回避し続けていたのでは、新規大型研究計画を限られた研究資源の範囲内で推進する上で必須の「皆に納得の行く指導原理」は到底得られないと危惧し、敢えてドライな思考に徹してみた。酒の肴にしていただければ幸いであるが、酒がまずなくなること請け合いである。

太陽光エネルギー科学研究グループ 主任研究員 井上頼直
(主任研究員会議 議長)

*研究業績レビュー

理研では、研究活動の一層の活性化を図る方策の一つとして、主任研究員の就任後8年毎に外部の専門家や学識経験者などをレビューアールとして該当する研究室又は研究グループの研究業績に対する中間レビューを行っています。

加えて、平成6年度からは主任研究員が定年の前年度又は中途退職時に最終レビューを実施しています。

これらの評価制度とは別に研究所の運営方針や全体の研究活動、個々の研究課題やフロンティア研究システムに対してそれぞれ独自の評価を行うなど多面的な外部評価制度を採用しています。

(文責:開発調査室)

編集後記

今月号は、トピックスで「打ち上げをむかえるHE TE衛星」を掲載しました。

今年も科学技術の開発も含め、さまざまな理研の活動状況を皆様にお伝えして参ります。

皆様のご支援を宜しく願っています。

理研ニュース No.163 January 1995

発行日:平成7年1月15日

編集発行:理化学研究所開発調査室

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号 電話(048)462-1111(代表)

制作協力:株式会社エフピーアイ・コミュニケーションズ