

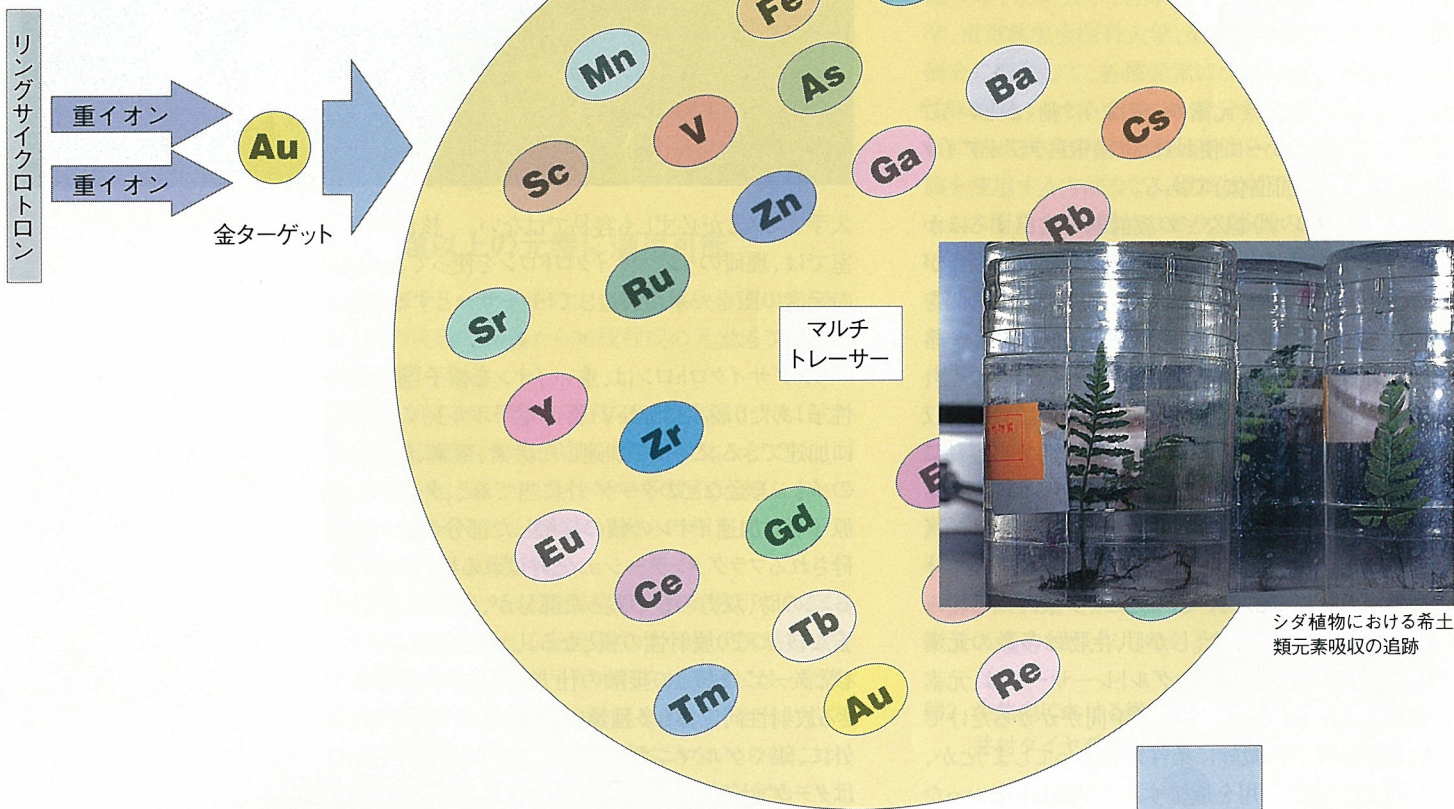
理研ニュース

No.164 February 1995

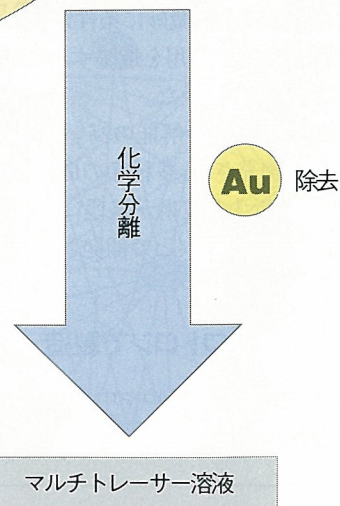
理化学研究所

- 2 ● 研究最前線
応用の広がるマルチトレーサー法
- 6 ● TOPICS
新主任研究員紹介
- 6 ● 理研の主な公開特許
- 7 ● TOPICS
第2回名古屋市・理研ジョイント講演会を開催
第6回理研-パスツール研合同シンポジウム
開催のお知らせ
- 8 ● 原酒
名古屋考

マルチトレーサー法の概要
(記事は2ページ)



ラットの代謝実験より



応用の広がるマルチトレーサー法

化学、生化学、薬学、医学分野での研究進む

多種類の微量元素の移行や反応を、同時に追跡できるマルチトレーサー法が、リングサイクロトロン^{*}の性能向上に伴い、化学をはじめ、生化学、薬学、医学の分野に応用を広げている。

同法は、核化学研究室がリングサイクロトロンを使って数年前から開発してきたものだが、この間、多くの大学、他の研究機関などが順次共同研究に加わり、さまざまな研究が進められてきた。

そこで、今回は、マルチトレーサー法の概要を紹介するとともに、同法を使った生体微量元素の研究を中心に紹介する。

RIトレーサーとは

物質や生体の中を元素がどのように動くかということ調べるトレーサーに使われるのがRI(ラジオアイソトープ=放射性同位体)である。

RIは、 γ (ガンマ)線などの放射線を放出するほかは化学的な性質が安定同位体と変わらない。^{*}したがって、例えば植物の養分の中にマンガンや亜鉛のRIを入れておけば、マンガンや亜鉛の安定同位体と一緒に根から吸収され、植物の各部に運ばれる。そのとき、RIの γ 線を検出すれば、植物がどのように養分を吸収し、どの部分に運んでいるかということが外から容易に測定できる。

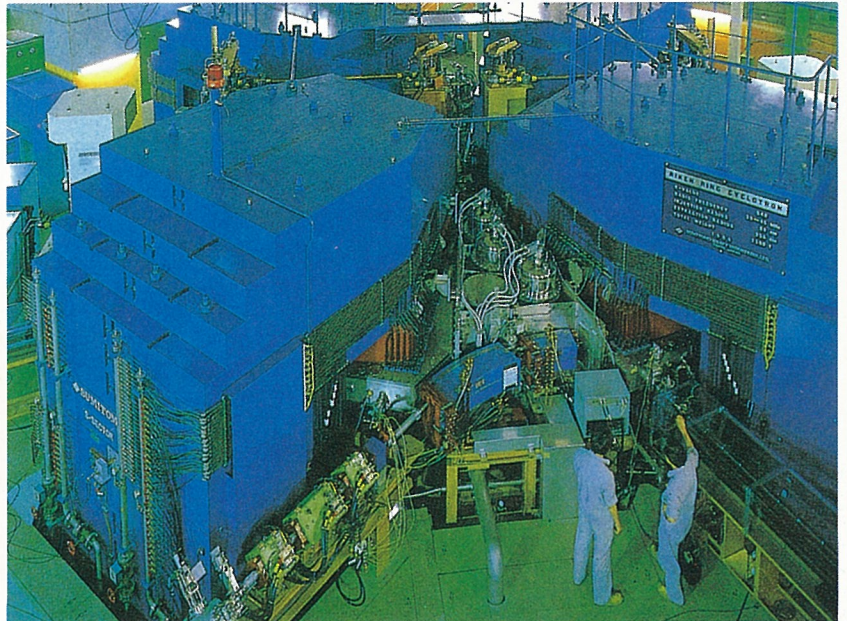
これまでRIトレーサーは単独で使われることが多く(シングルトレーサー)、生物実験などでも、せいぜいトリチウム(³H)や炭素14(¹⁴C)などごく少数のRIを組み合わせて使用されてきた。しかし、生物は多数の元素で構成されているので、シングルトレーサーでは、元素ごとに何度も繰り返し実験を行う手間がかかるだけでなく、各々の実験で微妙に条件が変わってしまうとか、元素同士の相互作用を追跡するのが難しいといった問題を多く抱えていた。

これに対して、分解能の高いゲルマニウム半導体検出器が開発され、多種類のRIから放出される γ 線を測定・解析する技術が格段に向上してきた。

このような背景のもとで開発されたのが「マルチトレーサー法」である。

リングサイクロトロンで製造

RIは、主として原子炉や中型・小型のサイクロトロンで製造される。しかし、ある種の元素では必要なRIを



リングサイクロトロン

入手することが必ずしも容易ではない。核化学研究室では、理研のリングサイクロトロンを使って、多種類の元素のRIを一挙に製造してトレーサーとする方法を確立してきた。

リングサイクロトロンは、重いイオンを核子(陽子と中性子)あたり最高135MeV(百万電子ボルト)の超高速に加速できる。こうして加速した炭素、窒素、酸素などのイオンを金などのターゲットに当てると、ターゲットの原子核と加速イオンの核の接触した部分が互いに破碎されるフラグメンテーションと呼ばれる核反応が起きる。この時、双方の核の残った部分が、多くの場合不安定な核、つまり放射性の核となる。しかも、加速イオンの核とターゲット核との接触の仕方はまちまちなので、できる放射性同位体も多種類にわたる。ターゲットは金以外に、銀やゲルマニウムなども使われるが、原理的にはターゲットより原子番号の小さいすべての元素のRIができる。図1は、金をターゲットにした例である。生成するほとんどのRIが γ 線放出体である。

さて、照射後は、ターゲットを取り出して酸に溶解し、ターゲット物質を化学的に取り除く。金なら王水で溶かした後、乾固したものを塩酸に溶解し、酢酸エチルで金だけを抽出する。残った溶液には多種類の元素のRIが含まれる。この方法の特色は、非放射性の安定同位体がほとんど含まれないことである。また、化学的な分離操作を工夫することで、利用の際に妨害になる塩類を含まない溶液として取り出すことが可能だ。

^{*}厳密に言えば、同位体の化学的性質は、極くわずかに異なり、この差を使って同位体分離が行われるが、通常の実験では無視できる。

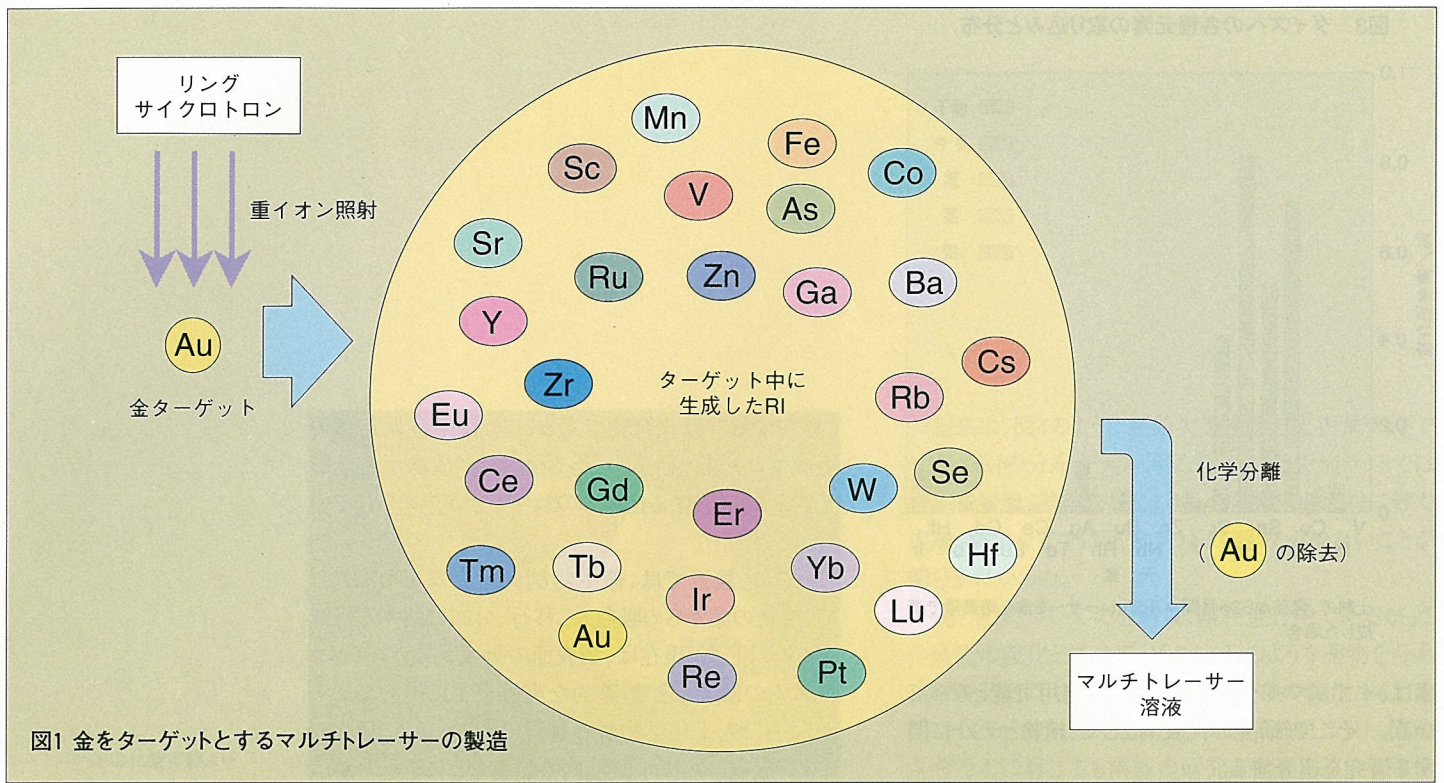


図1 金をターゲットとするマルチトレーサーの製造

こうしてできた多種類の元素のRIをそのまま、あるいは適当な群分離を行って、多種類の元素の物理・化学的な挙動を同時に追跡する。試料から放出されるγ線を超高純度ゲルマニウム検出器で測定し、得られたγ線スペクトルを計算機処理して、各RIの存在量を知ることができる。

50種類以上の元素に適用可能

マルチトレーサー法の主な特色は次の通りである。

- 1) 1回の実験で10種から30種程度の元素について情報が得られる。
- 2) 情報が完全に同一の条件下で得られる。特に試料差、個体差の大きい環境試料や生体などでは、同時に完全に同一の条件下で多数の元素についてデータが得られることは、それらの相互比較においてきわめて重要である。
- 3) RIは重量でいえば極微量で十分実験ができるが、いっしょに含まれる安定同位体の量が実験に大きな影響を与える。原子炉で得られるRIには、通常、安定同位体かなりの量混じるから、生体に投与する場合などその影響が無視できない。これに対してマルチトレーサー法なら安定同位体を含めて1元素あたりせいぜいピコグラム (10^{-12} g) のオーダーで十分なので、水銀やヒ素などの毒性もまったく問題にならない。
- 4) 同時に多数の元素の挙動を測定できるので、意図しなかった微量元素の動きや働きについて新しい事実を発見する可能性がある。

現在、マルチトレーサー法は、リングサイクロトロンのビーム強度の増大により、50種類以上の元素に適用可能であり、青山学院大学、放射線医学総合研究所、東

邦大学、東京大学、日本原子力研究所、昭和薬科大学、東京慈恵会医科大学、金沢大学などが次々と共同研究に参加して、各種元素について新しい化学分離法の開発(イオン交換、吸着分離や、多孔質の支持板に抽出試薬の有機溶媒溶液を浸み込ませた液体膜を使用する方法など)、環境放射性物質の捕集システムの開発、地球環境における挙動の研究(海洋における粘土や堆積物への吸着反応、土壌中のフミン酸との錯形成反応)、植物体(イネ、ダイズなど)への取り込みや分布の研究、動物(ラット、マウス)における吸収、代謝、分布の研究などが行われている。

とりわけ、生体内の微量元素の役割や有害な作用については未だ解明されてないことが多く、金属酵素などに関連する基礎生化学をはじめ、薬学、医学、栄養学、公害物質や環境放射能の影響についての環境科学の分野で重要なテーマとなっている。

図2は、北里大学薬学部の井村教授による生体内の微量元素の相互作用のダイヤグラムだが、青色の元

図2 生体内における微量元素の相互作用を示す井村ダイヤグラム

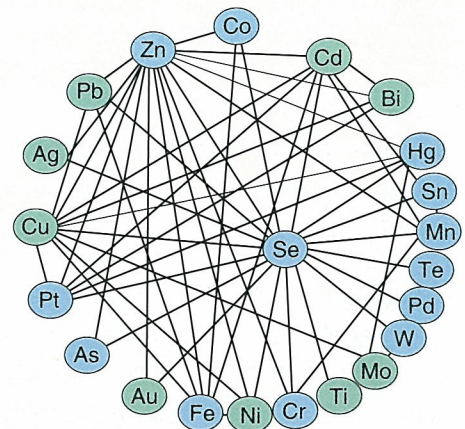
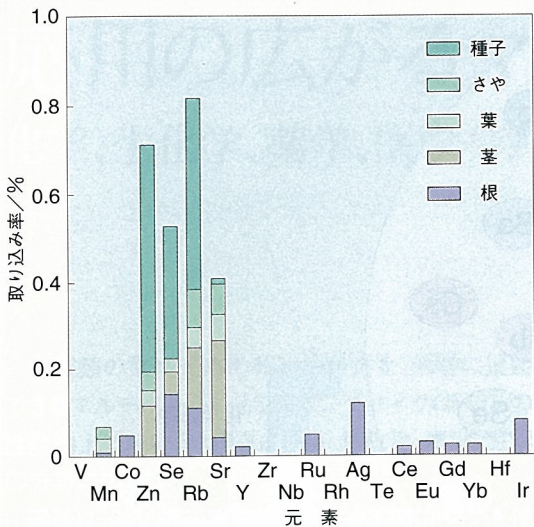


図3 ダイズへの各種元素の取り込みと分布



土耕で、発芽から2ヵ月間マルチトレーサーを含む培養液で育成した場合

素は、すでにマルチトレーサー法が適用可能となっている。そこで、研究の代表例として、植物とラットに関する研究を紹介する。

植物による各種元素の吸収、移行、分布のメカニズムの解明

植物体への取り込みや分布の研究は、無機化学物理研究室を中心に行われている。

研究目的のひとつは、環境中に放出された放射性同位体が、大気、土壌などの媒体を経由して、食用植物であるイネやダイズにどのように吸収され、移行、分布するかということにある。

金ターゲットから調製したマルチトレーサーを植物用培養液に加えて、イネやダイズを水耕、土耕により育成した。そして、根、茎、葉、さや、種子に分けて、各部位のγ線スペクトルを測定した。

図3は、土耕で栽培したダイズへの各元素の分布である。水耕では、根には投与したすべての元素が多く取り込まれ、葉や茎にはマンガン(Mn)、亜鉛(Zn)、ルビジウム(Rb)、ストロンチウム(Sr)、バリウム(Ba)が多くみられる。可食部の種子には、Mn、ZnとともにRbが多いが、SrやBaは相対的に少ない。

一方、土耕の場合は、水耕に比べて、すべてのRIの取り込みが少なく、ほとんど吸収されない元素もあることが一見して分かる。これは、RIが土壌に吸着されやすく、根が吸い上げる土壌水に分配される割合が小さいためである。また、種子からは、Mn、Zn、Rb、Srのほか、セレン(Se)が見出された。

これらの結果は、植物体における微量元素の役割を解明する基礎データとなるだけでなく、環境中の重金属や放射性物質の安全性評価の上でも重要な資料となる。

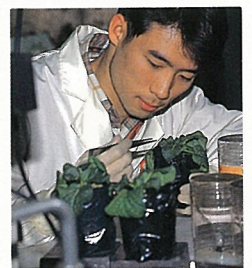
この他、植物関連では、放射線医学総合研究所との共同研究で、植物の栽培溶液濃度と各元素の選択吸収係数との相互関係をコマツナを使って研究している。また、東京大学理学部化学教室とは、自然界に広

く存在する有機化合物であるフミン酸の金属錯体の生成プロセスの研究や、ある種のシダ植物が希土類元素をよく吸収する仕組みの解明などが進められている。

さらに、最近では、微生物制御研究室を中心にして、植物の葉からの吸収や、移行、分布に関する研究もスタートした。現在は、葉表面の吸収システムのメカニズムの解明など基礎的な実験を主に進めているが、さらに人工化学物質の移行のメカニズム、植物のイオン吸収に及ぼす酸性雨の影響などにテーマが広がりがつある。



ナツダイダイの葉断面の拡大写真



コマツナを使った葉からの吸収、移行、分布に関する研究

亜鉛欠乏症ラットなどにおける代謝実験

昭和薬科大学、東京慈恵会医科大学などとは、ラットやマウスを使って、動物における微量元素の挙動、代謝についての基礎研究が始まっている。

実験は、まず、正常なラットにマルチトレーサーを経口投与あるいは静脈注射して、各器官・組織ごとにマルチトレーサーがどのように分布するかという基礎データを得た。

次に、生体内の金属元素の相互作用を調べる第一歩として、前述の井村ダイヤグラムで最も幅広く相互

ラットの代謝実験より

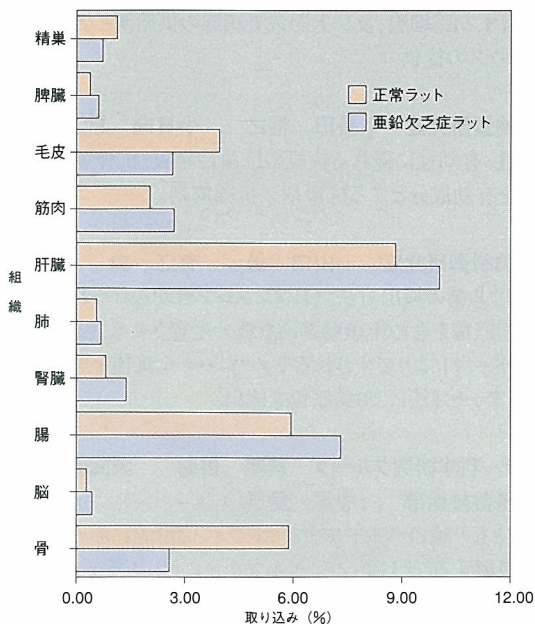


作用に関わっているZnの働きに着目し、亜鉛欠乏症ラットをつくって、正常ラットとの代謝の比較を行った。

生体内におけるZnは、細胞の代謝や成長の促進、各種ホルモンの活性化、糖や脂肪の代謝促進、皮膚の保持、中枢神経の機能保持と安定化、免疫形成、味覚・嗅覚の維持、アルコールの分解などのさまざまな生理現象に関わっていることが知られている。

亜鉛欠乏餌を与えた親ラットから生まれた子供に引き続き亜鉛欠乏餌を与えつづけると、子ラットには著しい発育不良、脱毛など亜鉛欠乏特有の症状が顕れる。この亜鉛欠乏症ラットと正常ラットにマルチトレーサーを含む生理食塩水を静脈注射し、一定時間後に、諸臓器、血液ごとに、RIの分布を測定した。

図4 正常ラットと亜鉛欠乏症ラットの各組織による亜鉛イオンの取り込み



安部文敏主任研究員

結果は、図4のように亜鉛欠乏症ラットと正常ラットではZnのRIの分布が大きく異なり、亜鉛欠乏症ラットでは肝臓や腎臓、筋肉などにより多く吸収され、反対に骨や皮膚、精巣などでは正常ラットより吸収が少ないことが明らかになった。

他のRIについての分析は、現在進行中であるが、この研究の深化と併せて、ビタミンDのような薬物を与えた時の動物における微量元素の分布の変化、Se欠乏ラット、胆がんラットや糖尿病ラット、高血圧ラット、酪酐ラットなどに対しても同様の研究を推進あるいは準備しつつある。

また、最近開始された金沢大学との共同研究では、マウスを用いてアルミニウムとアルツハイマー病との関係が注目されている。アルミニウムやカドミウムなどの重金属を過剰に投与した時の微量元素の挙動と解毒のメカニズムに関する研究も行われている。

栄養学の面では、食物中のミネラルのお茶中のタンニンなどによる吸収阻害や他の食品成分による吸収促進など、いわゆる「食べあわせ」の研究も興味深い。

今後に向けて

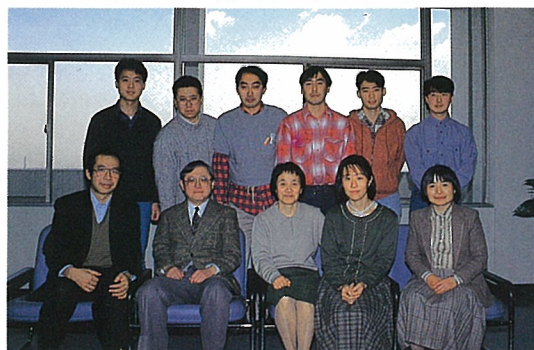
マルチトレーサー法は、現在、さまざまな分野で応用研究が始まり、シングルトレーサー法にはない有用性と普遍性が明らかにされつつある。

今後は、マルチトレーサーの製造法、化学分離法をさらに磨いて、適用できる元素の種類を拡大するとともに、その応用領域を物性、工学などの分野にも広げて行きたい。

文責：開発調査室

監修：核化学研究室主任研究員 安部文敏

研究スタッフ(前列左端は昭和薬科大学遠藤和豊助教授)



新主任研究員紹介

素形材工学研究室 主任研究員 牧野内昭武



近年、「ものづくり」にとって計算機の果たす役割はどんどん高くなっています。しかし、期待される割にはハードウェアもソフトウェアもまだまだ力不足というのが実状です。私は1980年代の前半から、金属材料の成形加工過程をシミュレーションするための計算機ソフトウェアの開発に取り組んできました。「連続体力学の枠組で定式化される方程式を解けば良いのではないか」と言えば確かにそれだけのことなのですが、材料の変形を表わす構成式が非線形で、大きな変形を記述する場の方程式も非線形、さらに材料と工具などの接触、摩擦の過程も非線形と、三重の非線形問題を効率良くできるだけ正確に解こうとするわけで、なかなかやっかいな話なのです。

ところで、あたりまえのことですが、ソフトウ

ェアだけではものはできません。「ものづくり」にブレークスルーをもたらすような新技術の開発」を標榜している本研究室としては、ものそれ自体をあつかう研究が必要です。幸い本研究室は、中川威雄前主任研究員の時からの室員が、ものを扱う研究を行っており、ナノメートルの超精密な面の加工を可能にする新しい研削技術の開発や、高荷重下での物体同士の接触における接触面圧分布を直接測定する手法など、いくつかの画期的な研究が進んでいます。今後、本研究室ではこれらの研究をさらに発展させつつ、新しい研究分野を開拓していくこととなります。

さて、こうした方向に研究を進めるには、新しい発想が常に必要で、そのためには室員個々の創造性が十分に発揮できるような

研究室運営をする必要があると考えています。すなわち、私としては、研究室のチームとしての側面より、独立した研究者としての活動を重視するつもりです。その中から、次世代のものづくりの核となるような新技術が生まれてくると信じています。もちろんものづくりの研究には、核となる新技術だけではだめで、それを実用化するまでにはいくつかの異なる段階の研究が必要です。そのためには、企業や大学、学会などを巻き込んだグループや組織を必要に応じて作るようになります。事実、現在、本研究室で開発した技術を実用化し広げるための研究会が、2つの異なる分野で活動しています。研究室はできるだけ形にとらわれず、ダイナミックに運営していきたいと考えています。

理研の主な公開特許

■H6-125773 neo耐性を有する栄養細胞

分子腫瘍学研究室 相沢 慎一 井川 洋二 吉田 康秀

高度にneo 耐性な栄養細胞、この栄養細胞を提供するための高度にneo耐性な遺伝子を発現するES細胞、及び上記栄養細胞の供給源となる高度にneo耐性なトランスジェニックマウスの提供。

■H6-133764 ポリエンマクロライド物質、その製造法、及びこれを用いた抗菌剤と抗腫瘍剤

抗生物質研究室 長田 裕之 小日向 君江 磯野 清

安全性・有効性に優れる新規の抗菌性物質・抗腫瘍性物質とその製造方法及び当該物質を有効成分とする抗菌剤／抗腫瘍剤。

■H6-148194 土壌病原糸状菌の検出方法

微生物制御研究室 山口 勇 有江 力

フザリウム菌の検出方法。(1)メンブレン層が設けられたゲル平板上面にフザリウム属の土壌病原菌を含む土壌懸濁液を載せ生育させる。(2)メンブレン層にプロットした菌をハイブリドーマにより産生されるモノクローナル抗体を反応させる。(3)ドットイムノバイディングアッセイ法により病原菌を検出。

■H6-157741 赤外レーザーによるペルフルオロポリエーテルの製造方法

レーザー科学研究グループ 真嶋 哲朗 表面界面工学研究室 杉田 恭子
研究基盤技術部 中尾 愛子

少なくとも一種のペルフルオロオレフィンと酵素に赤外光増感剤を添加し、赤外レーザー光を照射することによって、ペルフルオロポリエーテルを製造する方法。

第2回名古屋市・理化学研究所ジョイント講演会を開催

2月6日、理研と名古屋市などが共同して主催する講演会を、名古屋市工業研究所ホールで開催しました。この講演会は、名古屋市においてバイオ・ミメティックコントロール研究センターを通して活動している理研と、中京地区の産業界、研究者との連携および交流を促進することを目的とし、今回で2回目となります。

高度制御科学技術をテーマに、まず伊藤正美バイオ・ミメティックコントロール研究センター長から「システム制御理論の発展と将来」、続いて株式会社豊田中央研究所の林靖亨取締役による「制御理論の自動車技術への応用」の二つの講演が、約180名の参加者を得て行われ、名古屋市で進めている志段味ヒューマンサイエンスパーク事業の紹介も併せて行われました。その中核研究施設として、バイオ・ミメティックコントロール研究センターが、新たに建設される予定です。

講演後の懇親会では、研究を含むさまざまな理研の活動が最先端マルチメディアであるCD-Iにより紹介されました。



伊藤正美センター長



豊田中央研究所 林靖亨氏



第6回理研ーパスツール研 合同シンポジウム開催のお知らせ

理研は、フランスの*パスツール研究所と1984年に合意書を締結し、バイオテクノロジーの諸分野の研究について研究交流を行っています。10年前にパリにて第1回の合同シンポジウムを開催。その後は日仏交互に開催地を変えて回を重ねてきました。このたび、パスツール博士没後100年を記念し、第6回合同シンポジウムを3月8日東京・虎ノ門パストラルにて、3月9日筑波第一ホテルにて開催します。

今回は、「発生および疾病に係わる遺伝子」をテーマとし、多数の講演および討論が行われます。

*パスツール研究所は、伝染病予防のワクチンの発見、狂犬病研究などさまざまな業績を挙げたパスツール博士にちなみ、その名を冠して1887年に設立された研究所で、生物学・医学に関する基礎から応用までの研究を行っている世界有数の研究機関です。

第6回理研ーパスツール研合同シンポジウム・プログラム

東京セッション

日時:3月8日(水) 9時-16時40分

場所:東京・虎ノ門パストラル

セッション名: Viral Genes and Diseases

- I. Retroviral Pathogenesis
 - II. Retroviral Transcription
 - III. Retroviral Diseases
 - IV. Cytokines and Signaling
 - V. Immune Systems and Diseases
- Louis Pasteur Year Lecture

筑波セッション

日時:3月9日(木) 10時-16時35分

場所:筑波第一ホテル

セッション名: Gene Regulation and Development

- I. Genes in Neurogenesis
- II. Hox and Other Genes in Neurogenesis
- III. Cellular and Genetic Regulation
- IV. Gene Expression in Embryogenesis

Louis Pasteur Year Lecture



名古屋考

一昨年の4月、当時の小田稔理事長から名古屋行きの片道切符を頂いてから約2年弱になるが、日常生活は常にマイペースで、当地での研究業務は、ようやく軌道に乗ってきた。特に、センター立上げからこれまでの間、理研の地域展開の一方の主役である名古屋市経済局商工部産業振興室、名古屋市工業研究所及び(財)名古屋市工業技術振興協会の関係者の方々から全面的な協力体制をとっていただき、何とかここまで整備することができた。関係各位にこの場を借りてお礼を申し上げたい。現在、我々が業務を進めている熱田区六番町(JR名古屋駅の南約6キロ)にある名古屋市工業研究所内の仮設研究施設において、伊藤正美センター長のもとに、生理学系2研究チーム、工学系2研究チームの計4研究チームが編成され、脳内神経メカニズムの生理学的研究と感覚情報処理・運動制御システムの理論的工学的研究を総合して、生体の精密で柔軟な運動・行動の制御機構を解明するとともに、その人工的実現を図ることを目的に、およそ30名の研究員等が日夜、研究活動に邁進している。今後(平成8年度内には)は、名古屋市が建設を進めている研究開発センターへ移転し、入居第1号の研究機関として、研究を継続・発展させることになっている。

今回は名古屋に住んでみて、私が受けた、あるいは感じた名古屋についての雑駁とした展開であるが、記してみた。

私自身は、当地が未踏の地(筆者が小学生から高校生にかけて、テレビ塔、東山動物園、名古屋港などを訪れた思い出がある)ではなく、20数年ぶりに名古屋に来てみて、市内の変貌にまずは驚いた。日本有数のコンベンション施設である名古屋国際会議場、愛知芸術文化センター、東山スカイタワー、名古屋港水族館など新しい地域作りへの基盤整備が進んでいるという認識を新たにされた。今後も名古屋ドーム、名古屋ポスト美術館、能楽堂、JRセントラルタワーズなど多彩なプロジェクトが計画されており、文化とロマンにあふれる魅力ある地域にすべく関係者は頑張っているようである。

ところで、名古屋地域は戦国時代から織田信長、豊臣秀吉、徳川家康の三大英傑を輩出し、江戸時代に移行するまでの間、日本の中心的な役割を果たした舞台であるにも関わらず、それ以降は名前の割には存在感が薄く、正体がなかなかつかめない場所のようである。

名古屋は肥沃な濃尾平野の一角で、気候も温暖、労働力も豊富で、農業がかなり発達していたようだ。江戸時代の尾張の人の豊かさは、租税負担によく示されており、全国的には5公5民であるが、尾張は3公7民であった。私が生まれ育った岐阜県郡上八幡(伊勢湾から



筆者

長良川をさかのぼること約100kmで名古屋市の北に位置している)がある郡上藩では、8公2民とかなり過酷な税の取立てを行い、そのため一揆が頻発した。(現在まで謡い、また踊り継がれている郡上踊りは、過去の農民の苦しみから生まれた歴史そのものである)このように尾張の人は、財政が豊かであり、もともと人の出入りのない土地柄だけに、なかなか都市文化

の風が吹き込んで来なかったのは、まさに都道府県別の工業出荷額では愛知県が一、二位を争っており、他地域に頼らず自らの地域内で全てが賄える豊かさがある現在とかなり酷似していると思えてならない。この豊かさこそ、情報発信がなかなかできない大きな要因ではないかと思う。

ところで、尾張徳川家の中で、第7代当主宗春一人だけが江戸、京都、大坂の代表的な都市から、都会の文化を持ち込んだ。当時の幕府は8代將軍吉宗の時代で、超緊縮政策の時代にもかかわらず、歌舞伎、相撲などの興行を盛んに行い、立藩以来禁じられていた遊廓を市内数ヶ所に開設した。また芝居小屋を開設し、京や江戸から芸人がどんどん名古屋にやってくるようになり、芝居の数は年間100本を超えたという記録もある。これがきっかけで、名古屋の人は芸を見る目が肥え、芸どころ名古屋の言葉が生まれた。このように名古屋は禁欲都市からうって変わり、文化・享楽都市になったが、ときの幕府の政策と真向から対立したため、宗春は1739年吉宗から引退蟄居を命じられ失脚した。しかし、宗春の時代の名古屋人エネルギーは、すさまじいものがあつたに違いない。

現代は、宗春の時代とは社会背景、機能などが異なり一概に比較はできないものの、この名古屋に一つの起爆剤となり得る人若しくは考え方(ソフト)の出現が望まれているような気がしてならない。

フロンティア研究推進部

バイオ・ミメティックコントロール研究推進室長 富田悟



バイオ・ミメティックコントロール研究センター(仮設研究施設)の外観



名古屋城

編集後記

「マルチトレーサー」については、No. 122(Sept. 1991)に掲載しています。今回は、リングサイクロトロンを活用した研究の進展、応用領域の拡大などを紹介しました。

理研ニュース No. 164 February 1995 発行日:平成7年2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)
製作協力: 株式会社エフピーアイ・コミュニケーションズ