

理研ニュース

No.167 May 1995

理化学研究所

2 ● 研究最前線

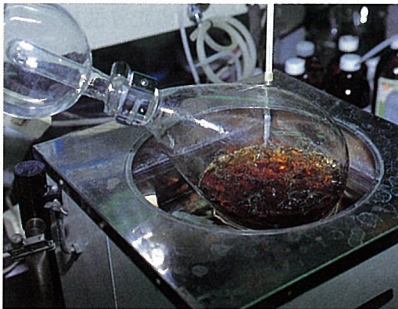
微生物から生まれる新しい抗生物質

6 ● TOPICS

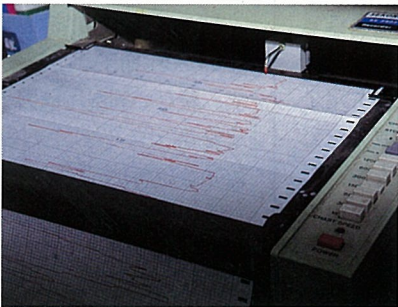
- ・科学技術週間行事、各地で開催
- ・市民の“お花見”に和光本所を開放
- ・勝又主任研究員、「科学技術庁長官賞」受賞
- ・「わくわくワンダーサイエンス広場」で青少年に科学体験
- ・ミュオン科学研究施設が完成
- ・「彩の国“夢”フェスティバル in さいたま新都心」に参加
- ・第6回原子力オープンスクールに研究成果を出展

8 ● 原酒

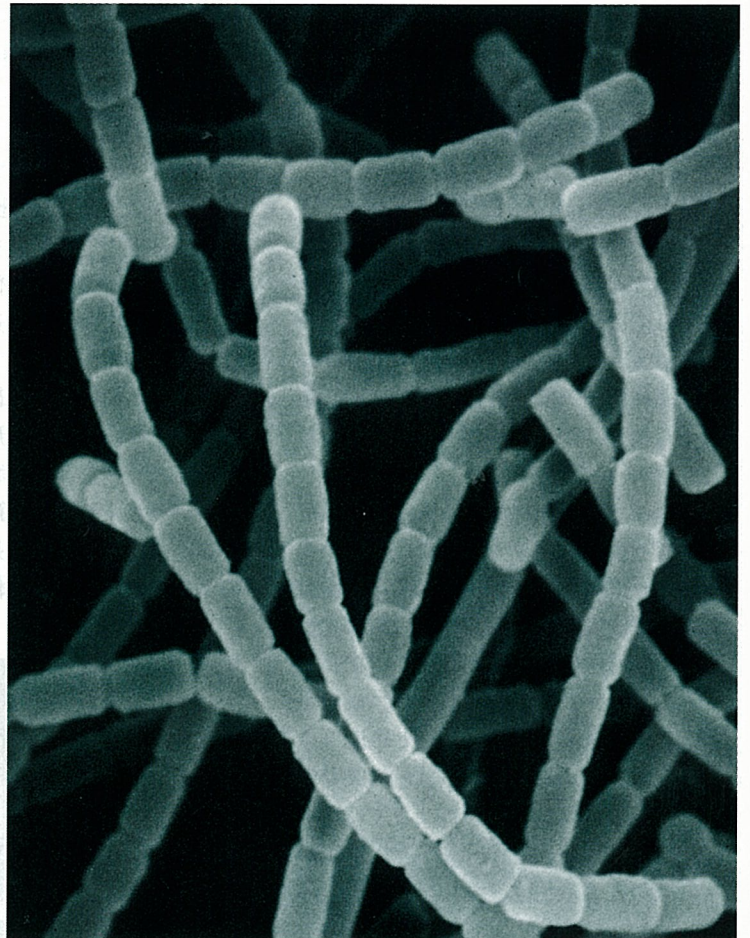
ハイテクと地場産業



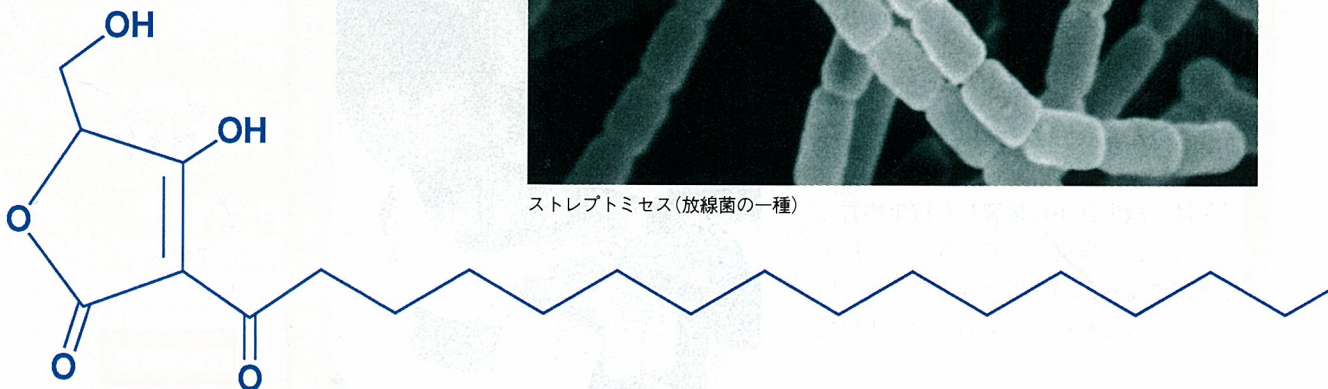
減圧濃縮装置(抽出した抗生物質を濃縮する)



高速液体クロマトグラフィーによる抗生物質の分離パターン



ストレプトミセス(放線菌の一種)



RK-682

微生物から生まれる新しい抗生物質

—低分子プローブ(細胞機能調節物質)の研究—

抗生物質研究室では、カビや放線菌などの微生物から得られる「新しい抗生物質」の研究を行っている。低分子プローブと呼ばれる「新しい抗生物質」は、細胞機能の調節やがん細胞の抑制、アルツハイマー症候群や骨粗鬆症の予防・治療薬として期待されている。

同研究室では、単に新しい低分子プローブを開発するだけでなく、最新の有機化学的・分子生物学的手法を駆使して、「リン酸化反応」を手掛かりに細胞機能の解明とあわせて研究を進めて、画期的な成果をあげつつある。

抗生物質と「低分子プローブ」

抗生物質とは、これまで「微生物によって生産され、微生物の増殖を阻害する物質」と定義されてきた。抗生物質でまず連想されるのは、1929年にイギリスの Fleming がカビから発見したペニシリンと、53年にアメリカのワクスマンが放線菌から発見したストレプトマイシンである。

ペニシリンは、細菌の細胞壁の主成分であるペプチドグリカンの合成を阻害するので、細菌は溶けて死滅する。細胞壁の厚いグラム陽性菌(肺炎菌やブドウ球菌など)に有効である。

一方、ストレプトマイシンは、細胞内の蛋白質合成を阻害して抗菌作用を示す。結核菌の特効薬となっただけでなく、グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い細菌に効果がある。

これ以後、さまざまな抗菌作用をもつ抗生物質が微生物から抽出されてきた。近年は、微生物から精製した抗生物質に人為的に化学構造の一部を変えて、抗菌力を強めたり、副作用を抑えたりする研究が盛んに行われ、医薬品として実用化されている。

一方、細菌を殺すのではなく、我々の身体を構成する細胞に作用してその機能

を抑制・調節する物質も多く登場してきた。免疫調節物質や薬理活性物質などである。従来の抗生物質に加えて、細胞機能の解析に有用な低分子化合物に対して最近では「低分子プローブ」という名前が提唱されている。

抗生物質研究室のテーマ

抗生物質研究室では、真核生物(細胞中に核をもつ生物、動物、植物などの高等生物から酵母やキノコなどの真菌、アメーバ、ゾウリムシなどの原生動物まで入る)の細胞に働く細胞機能調節物質を微生物から発見・抽出することを第一の目標としている。

そして、新たに見出した機能調節物質をプローブ(探り針)として、有機化学的・分子生物学的手法を駆使して、細胞のどのような機能に如何に作用するか、といった仕組みに踏み込んで研究を進めている。

さらに、同研究室では、独自に発見した低分子プローブを利用して、実際に真核細胞の機能調節にアプローチするバイオメディカル的な基礎研究にも取り組んでおり、同研究室の成果が、がんをはじめ、アルツハイマー症候群や骨粗鬆症の

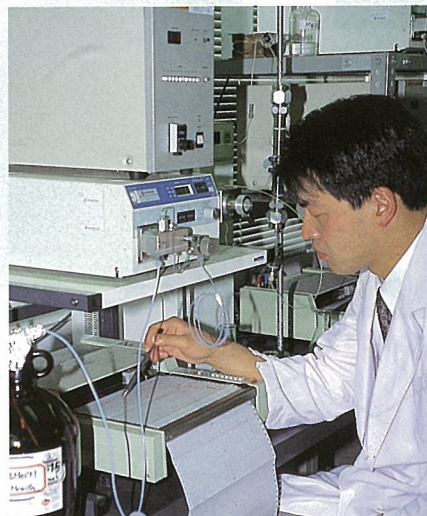
治療薬開発の基礎研究になることを目指している。

細胞増殖因子を考える

図1は、細胞の一生のモデルである。健康な時は、発生/増殖、分化/成熟、老化/変性、再生(あるいは死)のサイクルは安定している。しかし、組織が傷ついたりすると、細胞の増殖が活発に行われ、その後、治癒とともに再び安定したサイクルに戻る。つまり、生体には細胞の増殖を強めたり弱めたりする機能が備わっている。細胞増殖因子と呼ばれる蛋白質がその調節機構に一役買っている。

例えば、肝臓はきわめて再生能力が高く、若いネズミの肝臓の70%を切り取っても10日ほどで元通りになるが、そこには肝細胞増殖因子(HGF)が働いており、肝臓を切り取られるとHGFが急激に増えて、肝細胞が増殖することが知られている。

抗生物質研究室でも米国がん研究所(NCI)や生命工学工業技術研究所と協力して、新しい細胞増殖因子(表皮細胞の増殖を促進することから表皮細胞増殖因子KGFと命名)を発見し、その機能の研究を行ってきた。



高速液体クロマトグラフィーを用いた抗生物質の単離

図1 細胞のリモデリング

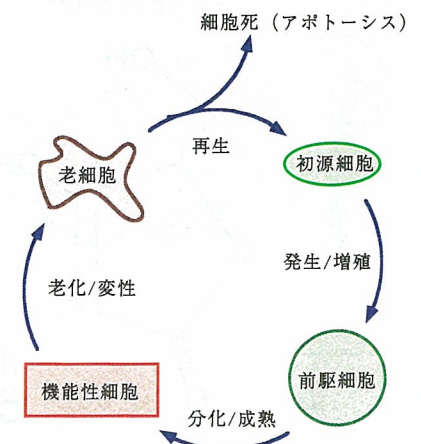
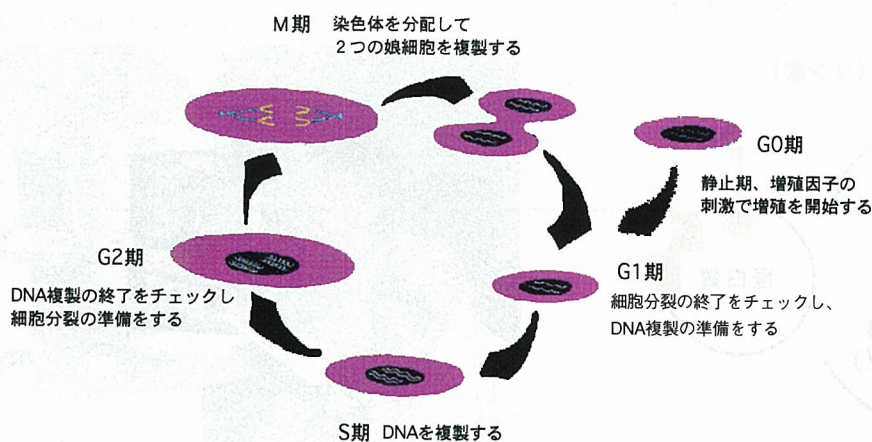
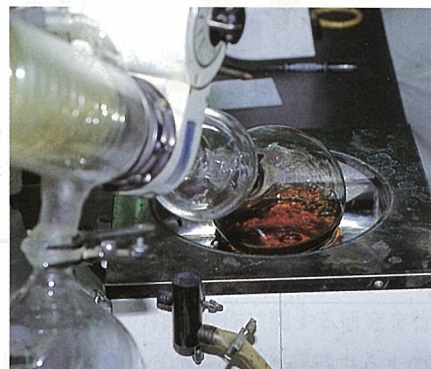


図2 細胞周期



減圧濃縮装置(抽出した抗生物質を濃縮する)



細胞増殖因子は、生物個体の誕生前後や損傷の治癒にとっては必要であるが、通常の状態では分泌されると困ることになる。増殖すべきでない細胞が増殖してしまうからである。ある種のがん細胞は、自分自身で増殖因子を作って自分の増殖を促進することが知られている。増殖因子の働きを上手にコントロールしてやれば、必要な種類の細胞を必要に応じて増殖させることができるし、その逆も可能になるであろう。

副作用の少ない制がん剤を求めて

ところで、微生物から抽出される低分子化合物の中には、こうした細胞増殖因子に働きかけて、その活性を抑制するものがある。図2は細胞でどのように増殖因子のシグナルが伝わるかを示した模式図だが、通常は細胞密度が高くなり、細胞同士がくっつき合うようになると増殖が停止するのだが、増殖因子の伝達経路が異常になり常に増殖のスイッチが刺激された状態になると、がん細胞はブレーキが壊れた車のように無制限に増殖を繰り返す。

そこで、同研究室では、微生物から抽出した培養液を使って、マウスの上皮細胞を対象に、腫瘍増殖因子アルファ(TGF- α)と類似の細胞増殖因子(EGF)の作用を選択的に阻害する低分子阻害剤を探索することにした。これを「スクリーニング」という。約2年をかけて3,000種類を越す培

養液のスクリーニングを行った結果、1992年に、ストレプトミセスという放線菌培養液の中のある物質が、がん細胞の増殖を顕著に抑制することを発見した。その培養液から目的の化合物を精製したところ、これまでにない新しい構造の物質であることが判明したので、この物質は「リベロマイシン」と名づけられた。(図3) 続いて、リベロマイシンをヒトの卵巣がん に投与して、すでに制がん剤として実用化されているシスプラチンとの比較を試みた。その結果、リベロマイシンはシスプラチンと同等の強力な制がん効果を発揮することを確認した。しかも、シスプラチンが体重減少など制がん剤特有の副作用を引き起こすのに対し、リベロマイシンは毒性が低く宿主に温和な制がん作用を示した。

このリベロマイシンは、雪印乳業と共同開発しているものだが、現在、米国がん研究所などで制がん剤とするための研究が続けられている。リベロマイシンの

ような新しい機能調節物質が、どのようなメカニズムで細胞の機能に作用するかは興味ある研究テーマであり、「転写因子」と「リン酸化」に着目して研究を進めている。

リン酸化酵素と脱リン酸化酵素

細胞は七変化である。発生からひたすら分裂を繰り返してコピーを増やしてきたものが、ある段階に達すると突然個々の細胞が異なる動きを始めて、あるものは神経になり、あるものは皮膚をつくり、あるものは骨を形成して、体の各部を作っていく。これを「分化」というが、増殖から分化へのスイッチを切り替える仕組みは何か。例えば筋肉になった細胞が、DNAにセットされた全遺伝子の中から筋肉の活動に必要な蛋白質を合成する遺伝子だけを選択的に読み取るのは何故か。筋肉として信号を受信したり、収縮や伸長を制御したりするメカニズムはど

図3 リベロマイシン

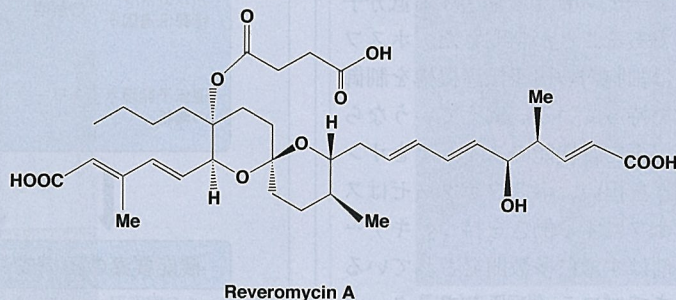
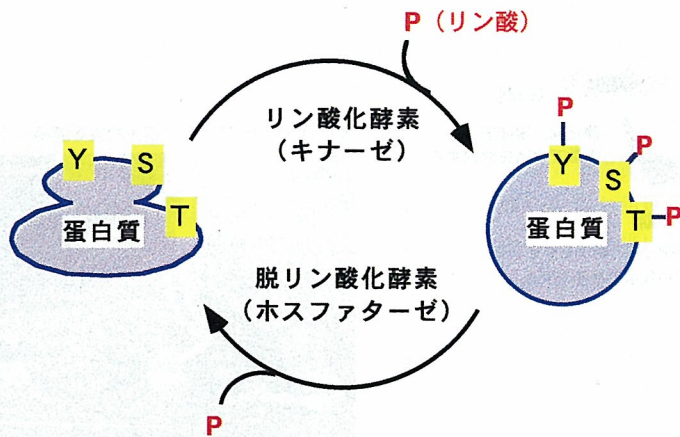
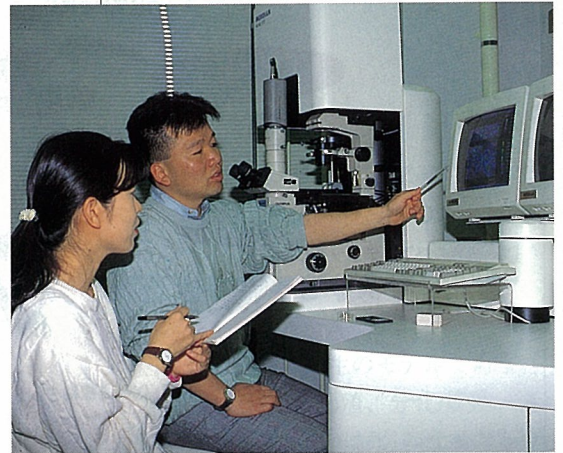


図4 細胞機能を調節する蛋白質の可逆的リン酸化

蛋白質(酵素)がリン酸化を受けるとスイッチが入り、脱リン酸化されるとスイッチが切れる。蛋白質のリン酸化部位にはチロシン(Y)とセリン(S)、スレオニン(T)がある。



レーザーサイトメーターによる細胞機能の解析



のように行われているのか。これらの制御に深く関わっているのが、蛋白質にリン酸基を脱着するリン酸化反応なのである。(図4)

つまり、酵素などの蛋白質にリン酸が付加されたり離れたりすることが、細胞の活動のスイッチになっているのである。ちなみに、このことを筋肉細胞の代謝反応から解明したフィッシャーとクレブスの両博士は、1992年にノーベル生理・医学賞を受賞している。

同研究室でも、図5に示すように、リン酸化反応をつかさどるリン酸化酵素(リン酸基を付加する酵素、キナーゼという)と脱リン酸化酵素(リン酸基を外す酵素、ホスファターゼという)によるリン酸基の脱着反応を軸として、細胞の増殖、分化をはじめ、細胞が外部からの情報を受け取る細胞膜受容体の機能解明、細胞内における情報伝達系の解析、情報伝達因子の解明、遺伝子発現の解析など、細胞の機能発現と調節に関する研究を進めている。

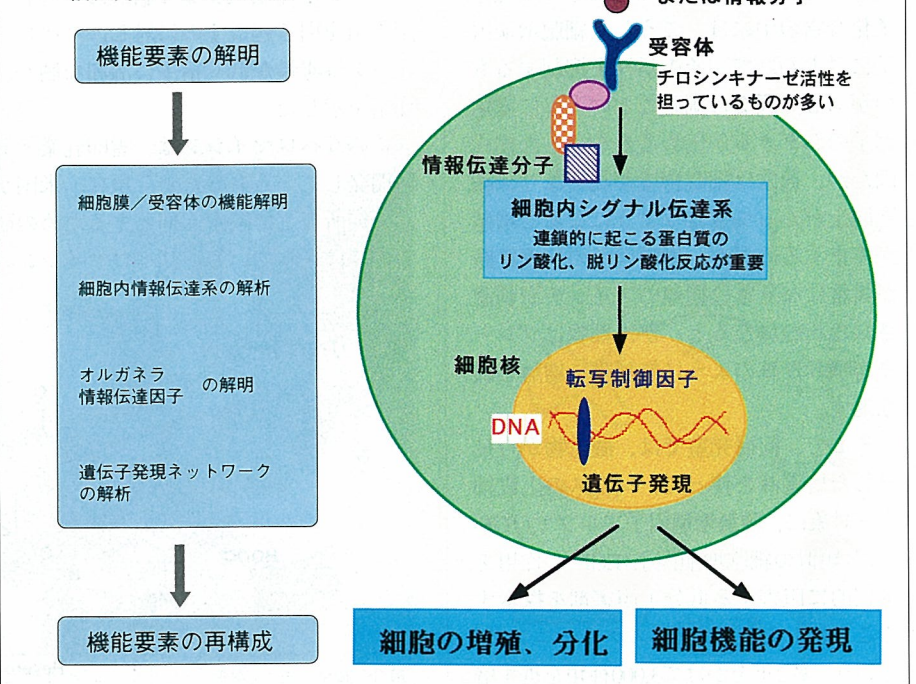
そうした研究を通じてトートマイシンの働きを解析してきた結果、トートマイシンは蛋白質脱リン酸化酵素(プロテインホスファターゼ)の働きを阻害する低分子プローブであることが判明した。ホスファターゼは細胞内の情報伝達機構を制御する働きを持っている。例えていうならキナーゼが蛋白質機能のスイッチをオンにする働きを担い、ホスファターゼはスイッチをオフにする働きを持つ。キナーゼの阻害剤はすでに多数開発されているが、これまでプロテインホスファターゼ

の阻害剤は、数種しか発見されていなかった。しかも、これらの多くは海洋生物から単離されたもので、トートマイシンは土の中に住む放線菌から単離された初めてのホスファターゼ阻害剤であることが判明したのである。

こうした低分子プローブの開発と細胞機能の解析の複合研究の中から、トートマイシンに続く新しい成果も生まれつつある。土壌中のストレプトミセスから発見されたRK-682がそれである。(表紙写真と図はRK-682を生産するストレプトミセスおよびRK-682の構造式)。実は、動物細胞の蛋白質をリン酸化するキナーゼは、

リン酸化する部位の特異性によりセリン/スレオニン型とチロシン型の2グループに分類される。リン酸を外すホスファターゼもそれに対応して2グループに分類され、トートマイシンはセリン/スレオニン型のホスファターゼを阻害することが明らかになった。一方、チロシンのリン酸を外すチロシンホスファターゼは、発見されてからまだ日も浅いため、チロシンホスファターゼそれ自身の役割も未解明な部分が多いし、その阻害剤もバナジウム酸という化合物を除いては使用できるものがないのが現状である。現在、世界中の研究者が、分子生物学、細胞生理

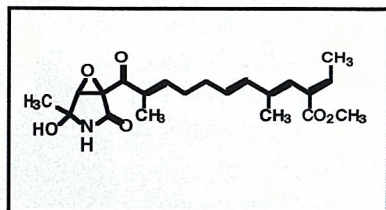
図5 蛋白質のリン酸化経路を介した細胞内シグナル伝達系



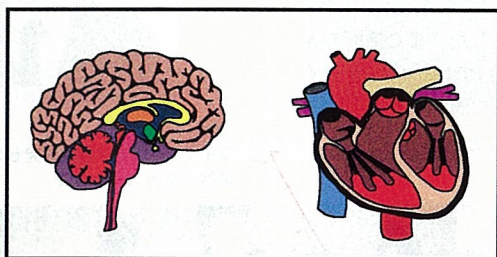
メカニズムの研究



低分子プローブの開発



臨床研究への応用



学の分野でチロシンホスファターゼの機能を探る活発な研究を行っており、バナジウム酸とは異なる新しい阻害剤の出現を待ち望んでいる。

RK-682は、すでに他の研究グループが単離して構造を報告していた化合物であるが、最近、抗生物質研究室でチロシンホスファターゼ阻害剤として再発見した低分子プローブである。細胞情報伝達の中でチロシンのリン酸化がどのように働いているかを探るための貴重な道具として、各方面から期待が集まっている。

神経細胞同士、または神経細胞と筋肉の接合部分をシナプスと呼ぶが、記憶を持続するためにはシナプス数や面積が増加しシナプスに存在するシグナル伝達装置が増強された状態を保つ必要がある。ここでも蛋白質リン酸化酵素・脱リン酸化酵素が重要な働きをしていることが明らかになった。最近、都神経科学研究所・山形大との共同研究でRK-682を用いてシナプス間隙で働くリン酸化酵素の役割が解明された。

この他、抗生物質研究室において神経細胞の分化を誘導するエポラクタエンが発見されている。エポラクタエンはヒトの神経芽腫細胞をニューロンに分化させる作用を示した。したがって、エポラクタエンを有効に活用すれば、神経細胞の分化を促進するとともに、脳腫瘍の治療にもつながると考えられる。現在、エポラクタエンの作用機作に関する研究を行っているが、今後はその延長として、神経細胞の老化に起因するアルツハイマー症候群の予防、治療にもつながる薬剤の開発が期待できる。

バイオメディカル研究へ

こうして開発された低分子プローブの最終テーマは、医薬品への展開である。医療品とするには、より幅広い基礎研究を行う必要があるだけでなく、臨床的な研究や量産化のための研究も必要になってくる。同研究室では、そうした実用化に向けて製薬会社や医療機関との共同研究を推進している。

文責：開発調査室

監修：抗生物質研究室主任研究員
長田裕之



研究室スタッフ一同



長田主任研究員

科学技術週間行事、各地で開催

平成7年度の科学技術週間行事が4月18日から22日にかけて、和光本所、ライフサイエンス筑波研究センター、フォトダイナミクス研究センター(仙台)、大型放射光施設(播磨)の各所で実施されました。

和光本所ではおよそ1,900名の来訪者に対し、研究施設の一般公開をはじめ、「固体の上の化学」[シアル酸転移酵素遺伝子の解析とその応用]に関する講演、理研紹介CD-I上映、研究成果のパネル展示、実演などを行いました。また、近年“青少年の科学技術離れ”がいられていますが、近隣より訪れたおよそ50名の保育園児たちは、実演中の研究スタッフにカタコトながらも目を輝かせて質問していました

ライフサイエンス筑波研究センターでは、2日間にわたり研究施設などを一般に公開しました。土曜日には、小・中学生および高校生にビデオ、パネル展示、さまざまな実演などにより、やさしく科学を紹介しました。

仙台のフォトダイナミクス研究センターには、地元の方々がたくさん訪れ、研究施設な



和光本所：保育園児に天体観測衛星「HETE」をやさしく説明する松岡主任研究員

どを熱心に見学していました。また播磨の大型放射光施設(SPring-8)では、4,000名近くの来訪者の方々に、より一層放射光の研究について理解してもらうことができました。

ライフサイエンス筑波研究センター：細胞を見るコーナーで



大型放射光施設：蓄積リング棟実験ホールに展示された磁石等を見学する人々



市民の“お花見”に和光本所を開放

“市民の皆様により親しまれる理研”を旨として、4月8日に和光本所構内を開放しました。

普段、市民の皆様が理研構内に入る機会はありませんが、市内でも桜の名所であることから、今年のシーズンに合わせて、地元の方々に開放しました。

当日は、700名余りの方々が家族と一緒に満開の桜の中、花見を楽しみました。春の木洩れ日のなか、それぞれの桜の木の下で、なごやかな交流の輪が広がりました。

また大河内記念ホールでは、理研紹介CD-I上映、ホールロビーでは研究成果のパネル展示なども行いました。



勝又主任研究員、 「科学技術庁長官賞」受賞

磁性研究室の勝又紘一主任研究員が、平成7年度「科学技術庁長官賞」を受賞しました。今回の受賞は「ランダム磁性、量子磁性に基づく磁性材料の創製の研究」が、社会・経済に大きく貢献する研究業績として評価されたものです。

同賞は、科学技術庁が科学技術の功績や研究成果の優れた人々に対して贈るもので、科学技術週間の関連行事として実施しています。



「わくわくワンダーサイエンス 広場」で青少年に科学体験

科学技術週間行事の一環として、4月22日、23日に横浜・みなとみらい21地区で「わくわくワンダーサイエンス広場」(科学技術庁等の主催)が開催されました。当所

は、「光の干渉とその応用」をテーマに、レーザーホログラフィで立体像を見たり、干渉計で表面の形を計測するなど、実体験から科学のおもしろさを感じてもらえるよう、工夫を凝らした出展を行いました。科学の楽しさにふれた参加者から未来の科学者が生まれてくることを願っています。



ミュオン科学研究施設が完成

当所が、平成2年度より英国ラザフォード・アップルトン研究所で建設を進めていた「ミュオン科学研究施設」が完成し、4月28日、現地で完成披露式典を行いました。

当施設は、世界で唯一のミュオン科学研究の汎用実験施設です。昨年11月、基幹部分のミュオン発生用ビームチャンネルが完成し、世界最高強度のファーストビームの発生に成功しています。

「彩の国“夢”フェスティバル in さいたま新都心」に参加

埼玉県、NHK浦和放送局などの主催で「彩の国“夢”フェスティバル in さいたま新都心」が4月24日から5月5日にかけて行われ、理研もこれに参加協力しました。

この催しは、多くの先端的な技術や伝統的な技を有する「彩の国」さいたまを県内外に広くアピールし、県内の子供たちの郷土に対する誇りと愛着を育むという趣旨で行われたものです。

さまざまな催しが行われるなか、当所から

は、野生の稲や微生物が分解する「バイオプラスチック」、宇宙観測衛星「HETE」などについて出展。多数の方々から当所の研究活動の一端を理解してもらうことができました。主催者は、入場者数81,165人と発表しています。

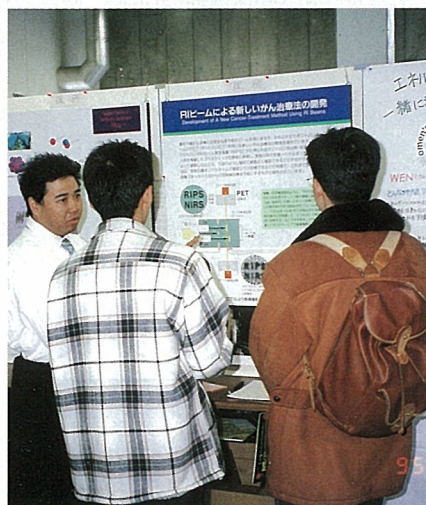


第6回原子力オープンスクール に研究成果を出展

去る3月29日、日本原子力学会主催のオープンスクールが、東京工業大学大岡山キャンパスで開催され、当所はサイクロトロン研究室とリニアック研究室の研究成果をパネル展示しました。

本スクールは、学生や先生、一般の方を対象として原子力の啓蒙を行うとともに、近年は若年層の理科系離れ対策として実施されています。

当所の研究者に高校生、大学生および一般の人たちが長時間熱心に質問していました。



挨拶する有馬理事長



ハイテクと地場産業



日本海に沈む夕日

ここに一枚の感謝状がある。石川県知事から技術顧問として県の産業振興に寄与したということで戴いたものである。一枚の紙だが、思い出が沢山詰まっている。

技術顧問になった経緯はこうだ。数年前になるが、私が研究していたイオン注入による表層改質研究(半導体への不純物添加法として確立しているイオン注入を利用し、様々な材料の表層を高機能・多機能化する研究)が新聞で紹介された。それが石川県工業試験場の石田前場長の目に留まった。石田さんらが見学に来られ、懇談の後に顧問への就任を要請された。具体的な技術の話にも興味があったが、魚が美味しい、夕日も星空もきれいなという話に魅了された。年に1~2度、顧問会議などに行けばよいという話で了解した。

顧問会議では多くの人たちとの出会いがあった。焼き物、塗り物、織り物など加賀の民芸品との出会いもあった。科学技術をもっと広く考えるチャンスとなった。

私の研究の道具であるイオン注入を加賀の産業へ利用することを最初に試みたのは織り機のおさの表面処理である。友禅では白糸で布を織った後、染める。この糸を織るとき、ガイド役のおさが糸と擦れ、その摩擦が局部的に違くと糸がひきつる。染める前の白い布の時にはひきつった状態はわからず、染めた後で初めてわかる。一本の糸でもひきつれば、反物の値打ちはない。大変質の悪い問題である。結局、このおさの問題はイオン注入では解決できなかったが、材料の試験を進めている時、新しいアイデアで解決したようだ。失敗の科学であった。

次は漆である。石川県には輪島塗や山中塗など伝統民芸がある。漆の歴史は古い。日本では7000年前には赤漆と黒漆を使いこなし、繊細な文様を描き出している。また、縄文式時代には6層塗りで膜厚0.2mmを達成し、さらに8世紀には塗膜厚さ0.12mmで、蒔絵技法はほとんど完成の域に達していたようだ。

この薄膜技術は今日でも高度な技術である。芸術といった方がいいかもしれない。漆塗りは防腐、防虫用に塗られてきたし、身近なところでは三宝、重箱、食器類がある。最近では漆塗りが普及し、家電製品の一部にまで塗られているようである。

ある日、産業会館を訪問した。階段の踊り場に大きな輪島塗の額が飾られていた。普通の場所と違って大変暗い。どうして暗いのかと質問したところ、漆は紫外線に弱く、紫外線をたくさん出す蛍光灯を避けているとのこと。ある家電メーカーに問い合わせたところ、紫外線のでない蛍光灯は重大テーマとのことだ。漆は意外なところに弱点があった。

そこでイオンビームの出番である。果たして漆へのイオンビーム照射は可能であろうか。一般にはイオンビームをポリマー

へ照射すると、ポリマーは破壊され、炭化し、工業的にはダメだと考えられやすい。この破壊、そしてダメと言う連想を乗り越えなければイオンビームの応用は利かない。私はここでいう破壊を新しい物質の創成と考えた。すると、ダメは可能性へと変わる。ただ、裏付けが必要なのだが。

その裏付けはこれまでの研究成果にある。これまでダイヤモンドやガラス状炭素、更にポリマーまで炭素にかかわる様々な材料のイオン注入による表層改質を試みてきた。注目した特性は電気的性質から生体適合性まで多岐に渡る。これらの結果を総合して、漆へ適用した。結果として、水素イオンビームを利用すると漆の耐光性は向上した。

西欧文明の申し子である科学技術が東洋文化の工芸品を押しつけているといえなくもない昨今である。科学技術と工芸品が調和する道を私は模索している。それが人に優しい物造りだと思う。日本文化を世界にどう発信するか日本海に沈む夕日は多くを語りかけてくれた。

表面解析室 室長 岩木正哉



カナダ・ウィンズ大学教授WHITTON夫妻と共に



夕日を眺める世界の友

編集後記

さわやかな季節を迎え、科学技術週間行事をはじめ、科学に親しむさまざまな行事が催されました。今号のトピックスとして、紹介しましたように科学技術の知識を広める当所のさまざまな活動を、これからも掲載していきたいと思えます。

理研ニュース No.167 May 1995 発行日:平成7年5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