

RIKEN NEWS

ISSN 0916-619X

理研ニュース

RIKEN
PUBLIC RELATIONS OFFICE
2-1 Hirosawa, Wako, Saitama,
351-0198, Japan
phone: 048-467-8349(direct)
fax: 048-462-4715
e-mail: koho@postman.riken.go.jp
http://www.riken.go.jp

6

No.240: June 2001



研究最前線 ②

- イオンビームによる表面改質

—研究を支えるインフラストラクチャの充実を目指して—

- 情動を分子レベルで追究する

SPOT NEWS ⑧

- 脳内の食欲をつかさどるメカニズムの一端を解明

—ムスカリン性受容体欠損マウスはいつでも腹八分目—

- 植物の成長促進物質を受け取るしくみを解明

—植物の成長をコントロールする第一歩—

記念史料室から ⑩

- 理研第3代所長・大河内正敏の素顔

TOPICS ⑪

- 「退職主任研究員記念講演会」を開催

- 和光本所のお花見・構内開放

- 「サイエンス・カップル」を開催

- 理研コンファレンス「物質中のコヒーレント制御」を開催

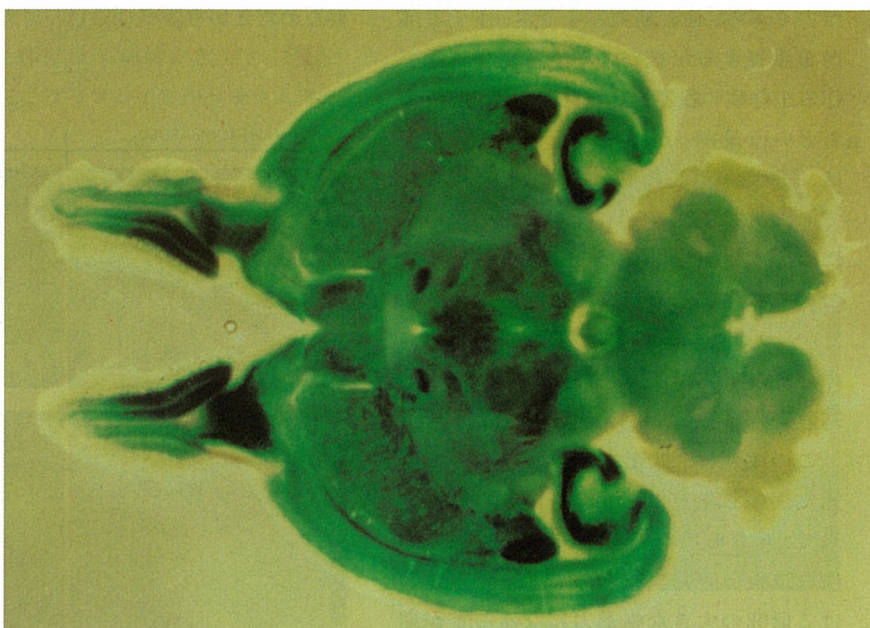
- 新チームリーダー紹介

原酒 ⑫

- 出会いと科学

(上) 三次元電子顕微鏡で撮影したファンデーションの粒子の写真にトポグラフィによる画像処理を行い、エッジを強調する「イオンビームによる表面改質」から

(下) Fynの脳内発現
「情動を分子レベルで追究する」から



イオンビームによる表面改質

研究を支えるインフラストラクチャの充実を目指して

基礎データをとり、解析装置を管理する…。物質基盤研究部は理研の他の研究室にとって、研究をサポートしてくれる重要な部門である。その一方で、物質基盤研究部内においても独自の研究が行われている。例えば表面解析室では、イオンビームによって物質の表面改質を行い、実用的な材料の開発を進めている。研究とその支援という両輪はどのようにして回っているのか。岩木正哉・物質基盤研究部長(兼・表面解析室長)に話を聞いた。

● 変わる「研究支援」のあり方

● 岩木基盤研究部長が理研に入所したのは1976年。以来四半世紀を、理研の歴史とともに研究生活を歩んできたことになる。「当時の理研は、放射線関係の仕事が多かったですね。世の中の先端でしたから、研究に必要な装置は自分たちで作らなければなりませんでした」

岩木基盤研究部長は振り返る。理研には古くから、他の研究室をサポートする部門を重視する伝統がある。高度な装置を作る工作室の役割と、物質を調べ、解析するという役割。かつてこうした研究支援は、「研究基盤技術部」としてまとめられていたが、1999年4月にそのうちの技術系については工学基盤研究部に、解析系については物質基盤研究部に組織再編された。それ以外に、加速器、生物、情報の3つの分野の基盤研究部も同時にでき、5つの基盤研究部として再編、強化された。

この改変は、拡充する理研において研究支援のあり方にも変革が求められた結果で、単なる研究のサポートではなく、高度な技術を開発、発展、維持し、理研における研究の大きな推進力になることが期

待されている。

「われわれ物質基盤研究部の特徴は、理研の中にある共同利用機器のほとんどを背負っているということです」

電子顕微鏡や分子構造の解析装置、化学分析のための装置など、共同利用機器を通じて、この部門は理研の8割の研究室とつながっている。

「よろず相談所ですね」と笑う岩木基盤研究部長は、分野によって異なるにしろ、基本的には研究者が自分で分析装置を使うことが大切だと考えている。

「研究者からすると、技師がいっぱいいて、頼めばみんな測ってくれると楽ですよ。でも、新しいものを作ったら新しい解析法が必要です。そこまで自分で考えて、初めて新しいものが生まれるんじゃないでしょうか」

その反面、研究が進めばそれだけ精巧な装置で詳細なデータをとらなければならない。そのための高級な装置を入れると、それを扱える技術をもった人材も必要なのだという。



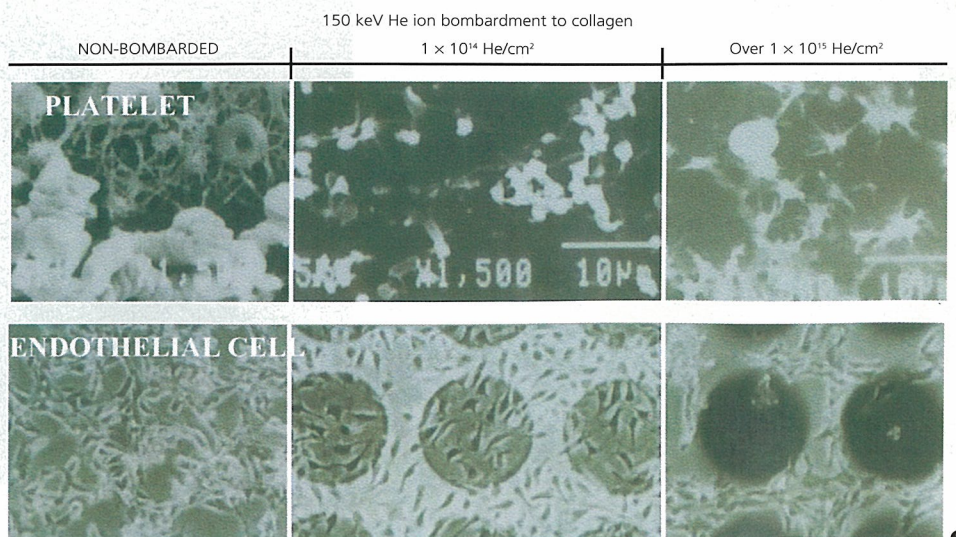
岩木基盤研究部長

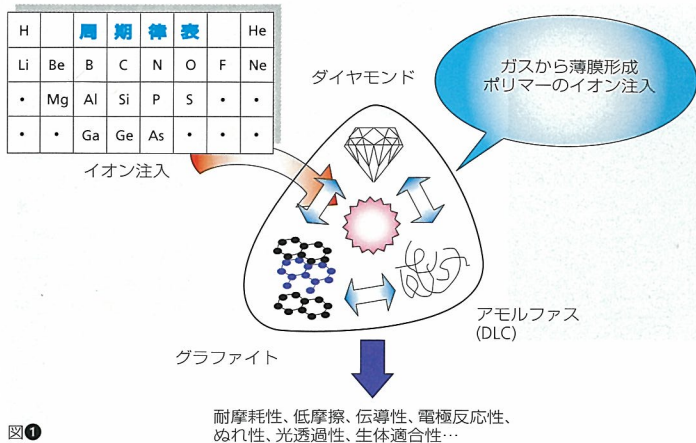
そこで岩木基盤研究部長は、研究者がある程度の答えは自分で出せるよう、手軽に使える汎用機を管理し、さらに詳しいデータが必要になってきたら、部内のプロフェッショナルに相談するという構想をもっている。

「表舞台には出てきませんが、じつはデータをとるほうが時間がかかるわけです。どれだけの人数の裏方が、どれだけ時間を費やしているのか。本当に先端の科学を支える人たちはどこにいるのか。それを常に考えておきたいですね。日本の大学や研究機関では、分析や解析を専門会社に外注することが多くなっていますが、理研は研究支援の大切さを理解しているから、まだこういう部門をもっているのでしょうか」

● イオンビームで作る「おむすび」コンセプト

● 物質基盤研究部には、表面解析室、分子構造解析室、化学分析室、生体分子解析室と





図①

図①:「おむすび」にたとえられる炭素材の表面改質の考え方。海外でも“rice ball concept”で通じている。
写真①:血小板と血管内皮細胞の選択接着照射の条件によって反応の仕方が変わる。
写真②:犬に人工血管を入れた実験
図②:犬に入れた人工血管。

いう異質の部屋が4つあり、他の研究室の支援をする一方でそれぞれの室が独自の研究テーマをもつ。

「部全体をみると、研究と支援の比率は半々です。理研の中で共同プロジェクトの一員になることもあるし、個々の研究員をみれば、研究に重点を置く人も、支援に置いている人もいます」

岩木基盤研究部長自身も、表面解析室の室長として研究を進めている。

「私がやってきたことは、イオンビームを使ってものを作る。それを解析して世の中に見えるものを探るということです」

真空中で任意の物質の粒子をイオン化し、その粒子を加速して目的のものの表面にぶつけ、その表面の性質を変化させるというのがイオンビームを利用した技術、イオン注入法である。

「例えば鉄の中にカーボン（炭素）を入れる、カーボンの中に鉄を入れる、そういうことがこの技術によってできるのです」

電子、レーザー、イオンを総称して三大ビームと呼ぶ。その中で、なぜイオンビームを研究テーマに選んだかという、「イオンは荷電粒子になっても、元の原子の性質をもっています。つまり、イオンには顔があるんです」

元素の数だけさまざまな顔のあるイオン。どれを使うかは自分で決めることができる。その自由度が魅力だという。

ここで、岩木基盤研究部長はおむすびのような形の図を見せてくれた(図①)。

「おむすびというのは見かけはみな同じですが、お米や炊き方、握り方、中に入れるもので、味が変わります」

炭素をもとにしてできた、ダイヤモンド、グラファイト、アモルファスカーボンという3つの物質がある。岩木基盤研究部長は、

この炭素をお米にたとえる。イオンビームを使って「炊き方」を変えれば、この3つの物質を自由に変換することができそうなのだという。

例えばダイヤモンド表層の性質を変えると、結晶構造をもたないアモルファスカーボンという新しい物質ができる。色は真っ黒だが、堅くて、つるつる滑り、電気が流れないといった特徴から、ダイヤモンドのような物質＝「ダイヤモンドライク炭素(DLC)」と名づけられている。

いまのところ、ダイヤモンドからグラファイト、ダイヤモンドからアモルファスカーボン、アモルファスカーボンとグラファイト間での変換はそれほど難しくはない。けれども、ダイヤモンドにはなかなか変換できないのだという。

「それを自在に変えるのが目標です。ひとつの面の上を部分的にダイヤモンドやグラファイトにするとか、柔らかい高分子の表面に、ダイヤモンドのような硬いものを載せたらどうなるんだろうとか」

そして次に、おむすびの中身を考える。カーボン単体には不純物が混ざりにくい性質がある。グラファイトがリチウム電池

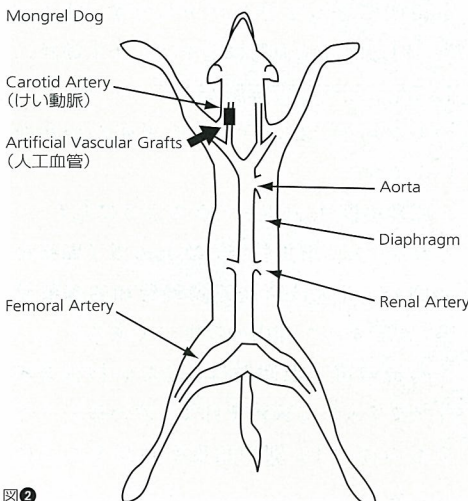
に使われるのも、この性質を利用したものである。ダイヤモンドも不純物を混ぜるのは難しい。しかしイオンビームを使えば、ダイヤモンドにも他の物質のイオンを注入することが可能になる。

「例えばイオン注入法で作ったアモルファスカーボンは、梅干しかオカカか、何かが入ったことによって、独自の特性をもつ物質になるかもしれません。そういう不純物を入れたカーボン材料を作りたいと考えています」

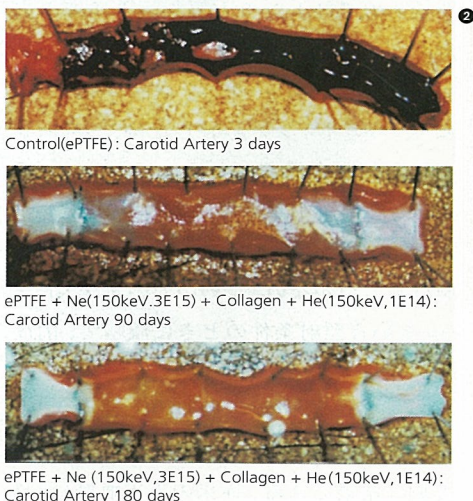
● 自己細胞が成着できる人工血管の開発

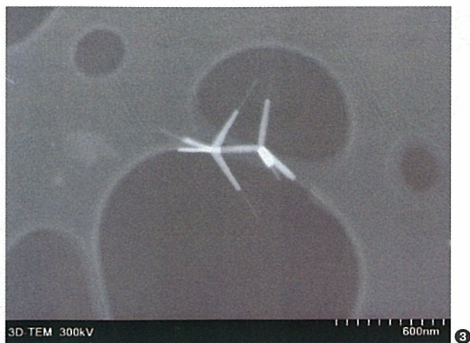
● 岩木基盤研究部長は、イオンビームを医療材料に応用することを始めた先駆者のひとりでもある。

この分野で早くからイオン注入による表面処理が活用されているのは、海外で行われた人工関節だ。従来の人工関節では、使っているうちに摩擦してしまい、10年くらいで再手術をして新しい関節に取り替えなければならない。それが、イオンビームで摩擦摩擦特性を改善することで、



図②





傾斜角：-48°~78°(3°ピッチ)



写真③：三次元電子顕微鏡で撮影したファンデーションの粒子。2時間かけて連続して43撮影したものの1枚。連続する写真をコンピュータ上でコマ送りにすると、立体感がわかる。

写真④：撮影した写真にトポグラフィによる画像処理を行い、エッジを強調する。こうして構築された粒子像から、テトラポッドのような形であることがわかった。

●
文責：広報室
監修：物質基盤研究部
基盤研究部長 岩木正哉
取材・構成：小野啓子

一生涯取り替えなくてよいものになった。

このほか、細胞が見つからないという理由で医療材料として使われる一種のポリウレタンがある。これにイオンビームを照射してアモルファスカーボンにすると、細胞がくっつくようになる。ところが、細胞がつきやすいコラーゲンにイオンビームを当ててアモルファスカーボンにすると、こんどは細胞培養してもくっつきにくくなる。どうやら同じアモルファスカーボンを作っても、条件によって細胞がくっついたり、まったく、くっつかなかったりするらしい。

「それで、帝京大学第2外科と共同で考えたのが小口径人工血管です」

人工血管を生体内に入れた場合、自己内皮細胞が融合していくことは望ましいが、血栓のもととなる血小板が反応しては血管がつまってしまう。もし、血小板は反応せず、内皮細胞だけがくっつくような物質が作れたら、理想的な人工血管の材料にぴったりなのではないか。

人工血管を作るときには、長さ5cm、内径が2~3mmという細いチューブの中にイオンビームをあてる。半導体テクノロジーで使われるトレンチ注入という技術の応用だ。

写真①は、コラーゲンをコートした表面にヘリウムイオンを照射した後、シャーレの中で細胞を培養したもの。未照射の場合は、内皮細胞も血小板もくっついている。照射しすぎると血小板はつき、内皮細胞はくっつかない。この中間の $1 \times 10^{14} / \text{cm}^2$ という照射条件のときに限って、内皮細胞だけがつき、血小板はくっつかなくなる。

写真②は、犬にこの人工血管を入れた実験の結果である。従来の人工血管は3日

目には閉塞しているのに対し、イオンビームで処理した人工血管は、90日経っても機能している。しかも、内部に内皮細胞が成長しているのがわかる。

実用化まではまだいくつかのハードルがあるという小口径人工血管だが、いつか冠状動脈などに使われる日が来るかもしれない。

さらに、頭蓋骨の内側で脳を保護する硬膜。ヤコブ病などの問題から人工硬膜は注目されているが、硬膜は頭蓋骨には密着して、脳の間では滑るようになっていなければならない。ところが既存の人工硬膜はePTFEなので、脳の間では滑るだけでなく、頭蓋骨にも密着させることが難しい。この人工硬膜に、ある種のイオンを片面だけに照射すれば、本物の硬膜と同じ機能が得られることがわかってきた。これは東京慈恵会医科大学との共同研究で進められている。

● 原理を探るための三次元電子顕微鏡

「これだけ科学が発達している時代、何でも説明できると思われがちです。けれども、例えば人工血管にしても、人工硬膜にしても、どうして細胞がくっつくの、くっつかないの、という原理の説明がつかないんです」

原理を探り、説明ができるようにしたい。それが、表面解析室で三次元の電子顕微鏡の開発(科学技術振興調整費知的基盤整備)が始まった理由のひとつである。

普通の電子顕微鏡は、見たい物質を薄くスライスして試料を作る。薄い板のようなものなので、別の角度から見ることはできない。

「それだったら、丸い試料を作ってみるぐる回してみたらどうか考えたわけです。ある種の機構をつけて、基点を決め、回転させることでそれが実現しました」

写真③は、化粧に使われるファンデーションの粒子。シルエットからは、どこが出っ張っているかいないかはわからない。けれども複数の写真を並べてみると、像の動きから立体のイメージがつかめてくる(写真④)。

生体細胞のように構造の規則的でないものには、三次元での解析はとても有効にはたらくという。また半導体は、肉眼で確認できないほどのわずかな不良が致命的となる。この半導体の不良解析にも、三次元電子顕微鏡は非常に有効な手段として使えることがわかってきた。

こうした機能を発揮しつつ、特殊な技術者がいないシステムを開発したい、と岩木基盤研究部長は語る。

「世の中には、まだ正解の見つからないことがたくさんあります。教科書に載っていることは、現実のひとつのバリエーションに過ぎない。そういう見方を変える道具として、われわれの技術を応用した高倍率の顕微鏡を全国の学校に普及させたいですね」と夢は広がる。

研究を支援するシステムの構築、イオンビームを使った技術の開発やものづくり、原理を探るための三次元電子顕微鏡開発と、多岐にわたる話を聞いてきたが、そこには岩木基盤研究部長の一貫した姿勢が見える。それは最先端の技術を、世の中にどう活かしていくかということだ。

人間性なき科学は罪である——机の傍らには、ガンジーの言葉が掲げてあった。

情動を分子レベルで追究する

恐れや怒り、喜びなどの感情は、生物の適応行動にぜひとも必要な心のはたらきであり、学習や記憶や意欲などとも深く結びついている。

「感情を自然科学の手法で取り扱う時には、『情動』とよびます。分子生物学や遺伝子工学の発展で、情動を脳内の分子レベルで追いかけることが可能になり、非常に面白い展開になっています」と語る脳科学総合研究センター(BSI)神経回路メカニズム研究グループ・情動機構研究チームの二木宏明チームリーダー。

二木チームリーダーは医学博士であると同時に、心理学を専攻した文学博士でもある。実験心理学で培われた綿密な手法を駆使して、ノックアウトマウスなどを対象に実験を進め、情動の分子メカニズムを解き明かそうとしている。

● フィン(Fyn)遺伝子との出会い

二木チームリーダーが、非レセプター型のチロシンリン酸化酵素であるFynを研究対象にするようになったのは、東京大学文学部心理学科の教授だった時だ。理研ライフサイエンス筑波研究センター(当時)の八木 健研究員(現・大阪大学細胞生体工学センター教授)がFyn遺伝子のノックアウトマウスを作り、どうやってその行動を調べるかの相談に二木教授のもとを訪れたのだ。

「Fynは脳では大脳辺縁系などに強く発現しているので、何か重要なはたらきをしているだろうと、その研究に協力することにしました」

情動は、大脳の内側に広がっている大脳辺縁系(中でも扁桃核)、視床下部、中脳中心灰白質などと密接な関係をもってい

ることが知られている。

当時、2000年ノーベル生理学医学賞受賞者のエリック・カンデル(アメリカ)のグループは、Fynの欠損が学習障害を引き起こすという論文を出していた。しかし二木チームリーダーは「それは学習障害そのものではない」と考えた。

カンデルたちが用いたのは、モリスの水迷路という学習実験だ。乳白色の水を入れたプールの中に表面から見えないように島を置いて、プールにマウスを入れる。何回も実験を繰り返すうちに、マウスは周りの景色を学習してスムーズにこの島にたどりつけるようになるというものだ。この実験でFyn欠損マウスは学習成績が悪かったため、学習障害との関連が結論づけられたのだ。しかし、常に2つ以上のテストを設定して、1つの結論を導いてきた二木チームリーダーは、この結論に賛成できなかった。



二木チームリーダー

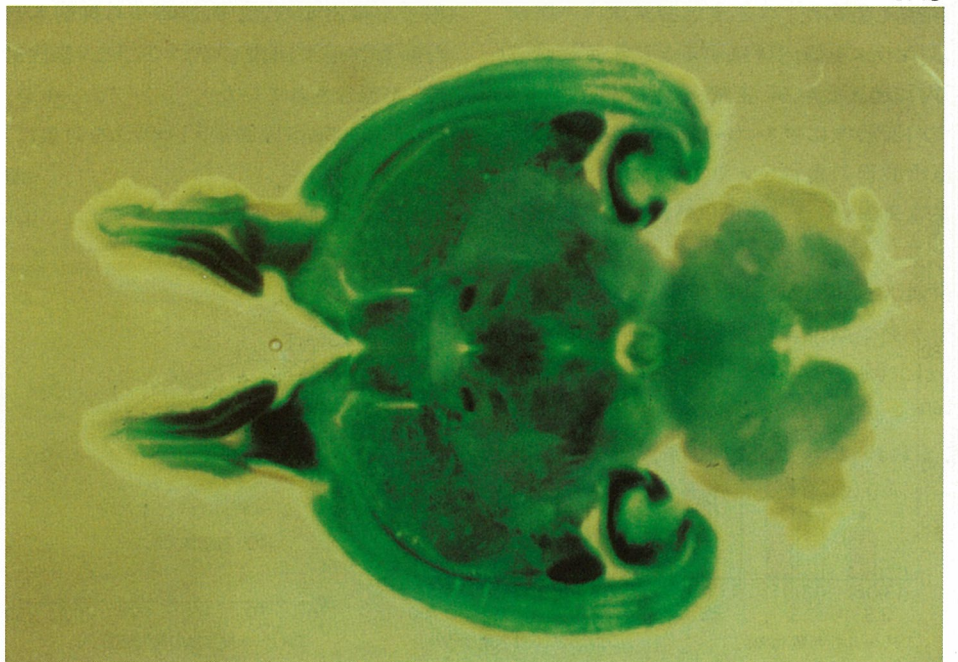
「水に浸けられるのが単に嫌いなため、学習が悪いのではないか」と考え、放射状の8本の腕の先に餌を置いた迷路にFynのノックアウトマウスを入れてみた。この実験では餌を集めるだけなので、マウスに不快感を与える要素はない。一度入った腕には二度と入らなようにすれば、効率よく餌を集められる。この学習に関して、Fynノックアウトマウスと正常マウスには何ら差はなかった。しかし、異なる点もあった。

「実験者はカーテンの穴から観察しているのですが、Fynノックアウトマウスはコントロールのマウスに比べ実験者に近いアームにはほとんど入らず、遠いアームにばかり行くのです」

そこでFynノックアウトマウスは「怖がりなのではないか」と考え、これを確かめるさまざまな実験を行った。

例えば、マウスは暗いところを好み、明るいところを嫌うが、隣接する明暗2つの

写真①



図①: Fyn欠損マウスのアルコール感受性の亢進。
Fyn欠損マウスではアルコールによる正立反射の消失時間が長かったが(A)、正立反射を消失させる別の薬物に対する感受性には異常はなかった(B)。また、血中のアルコールの代謝速度にも異常はなかった(C)。

部屋を使って実験すると、正常マウスに比べて明らかにFynノックアウトマウスは暗い部屋に滞在する時間が長く、明るい部屋を訪れる回数も少なかった。また、側壁のあるアームとないアームが直交した高架式の迷路にFynノックアウトマウスを置くと、正常なマウスよりも側壁付きのアームに滞在する時間が長く、側壁なしのアームに行く回数も少なかった。

このような実験を通して、確かにFynノックアウトマウスは正常マウスに比べて怖がりである、したがってFynは恐怖に関連している、という仮説が導き出された。

「Fynが脳ではどのようにはたらいているかを、現在調べているところですが、その過程でとても面白い現象が見つかりました」

● 怖がりマウスはアルコールに弱い

Fynノックアウトマウスが、正常マウスに比べてアルコール(エタノール)に弱いことを発見したのだ。

マウスを仰向けにすると、普通は1秒以内に起き上がる。正常マウスとFynノックアウトマウスにアルコールを注射し、酔いの

回る頃に仰向けにする。すると、Fynノックアウトマウスが腹ばいに戻るには、正常マウスの場合の2倍以上の時間かかった(図①)。

「血中のアルコールの代謝速度は同じなので、肝臓のアルコール分解酵素とは関係ない現象です。Fynが脳のアルコールに対する感受性を変えているのです」

二木チームリーダーたちは、アルコールを注射された正常マウスの脳で、チロシンリン酸化されたタンパク質の量を調べてみた。そして海馬でチロシンリン酸化されたNMDA受容体(グルタミン酸の受容体の一種)の量が増えていることを見出した。しかし、このようなことはFynノックアウトマウスで認められなかった。

従来、アルコールが、NMDA受容体の神経細胞に対する興奮作用を抑制するはたらきのあることが知られている。しかし、正常マウス海馬のスライスにアルコールをかけながら、NMDA受容体の興奮作用の様子を検出すると、ある時から抑制された興奮作用が回復していくこと(急性耐性)が報告されていた。

そこで、Fynノックアウトマウスを対象に、

NMDA受容体の興奮作用とアルコールとの関係を調べてみたところ、急性耐性が障害を受けていることがわかった。これがFynノックアウトマウスの行動上でのアルコール感受性亢進の一因と判明した。

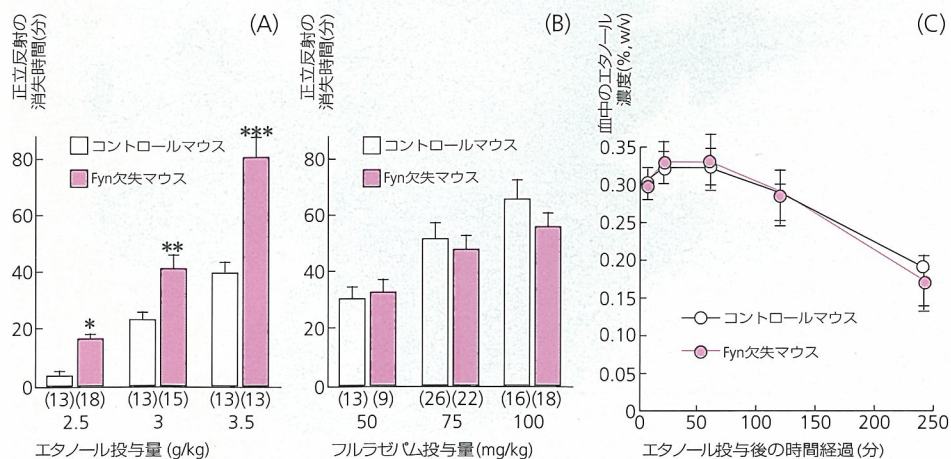
「このような研究がアルコール依存症の解明と治療に繋がればいいなと思っています。特にこの問題が深刻な欧米では期待が高いですね」

● アルコールが痛みを和らげる理由

アルコールに関してはさらに研究が広がっている。西部劇では、撃たれた人にウイスキーを飲ませて弾を抜く場面がよく出てくるが、これはアルコールの鎮痛効果を麻酔がわりにしている。この鎮痛作用は、どのようなメカニズムによるものなのだろうか。

Gタンパク質は受容体を受けた情報を細胞内に伝達するタンパク質で、細胞の内と外との間の物質移動のコントロールに関わる。Gタンパク質活性型カリウムチャネル(GIRKチャネル)は、細胞の内から外へのカリウムイオンの移動を制御するチャネルで、神経細胞の興奮性や心拍数の抑制の調節に重要なはたらきをしている。

オピオイド鎮痛薬にはこのカリウムチャネルを開ける作用があり、これによって鎮痛効果が生じることが知られている。アルコールもこのチャネルの開口に関係していると考えられた。そこでGIRKチャネルに異常のあるウィーバーミュータントマウスを使って実験を行った。このマウスと正常マウスにアルコールを投与し、尻尾に熱線当てた。鎮痛効果が切れれば尻尾を振ることになるが、明らかに異常マウスのほうが尻尾を振り始めるまでの時間が短かった。また熱い床の上に置く実験でも、



図①

図②：ウィーバーミュータントマウスはエタノールの鎮痛効果が弱い。
 図③：エタノールはGIRKチャンネルを直接開く。

文責：広報室

監修：脳科学総合研究センター
 神経回路メカニズム研究グループ
 情動機構研究チーム
 チームリーダー 二木宏明
 取材・構成：由利伸子

足が熱くなって舐めはじめる時期はGIRKチャンネル異常マウスのほうが早かった(図②)。

次にマウスのGIRKチャンネルのcDNAをとり、これを用いてmRNA(メッセンジャーRNA)を合成、アフリカツメガエルの卵母細胞に微量注入した。そして卵母細胞で発現したタンパク質の系を用いて、アルコールに対する応答を電気生理学的に測定する実験を行った。その結果、アルコールが直接GIRKチャンネルを開けていることが明らかになった(図③)。

「オピオイド鎮痛薬は、受容体とGタンパク質を介してチャンネルを開けているのに、アルコールでは直接です。ですから新しいタイプの鎮痛薬の開発が考えられますし、またアルコール依存症の治療薬の道を開く可能性もあります」

鎮痛メカニズムと遺伝子非翻訳領域

アルコールの鎮痛メカニズムを同定した二木チームリーダーたちは、最近、モルヒネの鎮痛効果に遺伝子非翻訳領域が関わっ

ていることを探りだした。先月号の『理研ニュース』(2001年5月号)の<SPOT NEWS>欄にも掲載された。

モルヒネに鎮痛効果のあることはよく知られているが、個人によってその効き方には大きな差がある。モルヒネの脳内標的はミューオピオイド受容体で、このタンパク構造には個人差がほとんど無い。したがって、なぜモルヒネの鎮痛効果に個人差があるのかは謎だった。

CXBKマウスは、モルヒネの鎮痛効果のあまり効かないマウスだが、ミューオピオイド受容体のタンパクには異常がない。二木チームリーダーたちは、CXBKマウスの系を詳細に調べ、受容体の遺伝子配列に異常があることを発見した。

CXBKマウスのミューオピオイド受容体のmRNAは正常なタンパク質をコードしていたにもかかわらず、その長さが極端に長く(約2500塩基分)、非翻訳領域に異常があることがわかった。また、CXBKマウスのミューオピオイド受容体のmRNAの脳内量は、正常マウスの場合の60%に過ぎなかった。

このことから、非翻訳領域に異常があ

るために受容体のRNAが不安定になり脳内量が減り、受容体そのものも減少して、モルヒネ効果が弱まるという結論が導き出された。

「これを利用して、鎮痛薬を個人に合わせて処方する道が開かれればいいと思います。また、今まで意味がはっきりしなかった遺伝子非翻訳領域が注目されるようになる面白いですね」

快楽の分子メカニズムへ

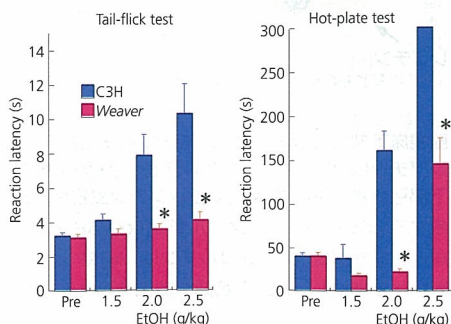
恐怖に始まった二木チームリーダーの情動研究は、アルコールやモルヒネといった鎮痛物質の分子メカニズム研究へと広がり、さらに快楽の研究へと進んでいる。

マウスの快楽中枢にあらかじめ電極を埋め込み、実験箱の床に作った穴を覗き込むと電極から電流が流れ、自分の脳が刺激されるという実験システムを作り、快情動の分子レベルの研究を行っている。この脳への電気刺激を求めて穴覗きをする行動(自己刺激行動 self-stimulation)には、ドーパミンが関係していることが知られている。そこで現在、ドーパミンの輸送体をノックアウトしたマウスを対象に研究が進行している。あと半年から1年で成果がまとまる予定だ。

「さまざまな手法や技術がどんどん開発されているので、情動の研究は今後ますます面白くなるでしょう。個人的には、10年早く理研の脳科学総合研究センターのような研究環境に出会っていればと、つくづく思います」と二木チームリーダーは話を結んだ。

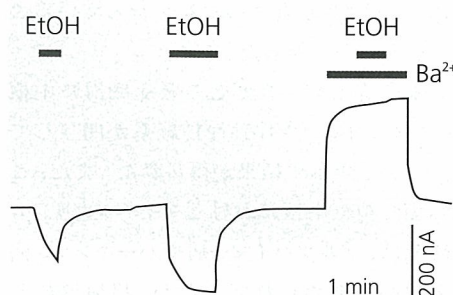
図②

Ethanol-induced analgesia is reduced in weaver mutant mice having mutant GIRK channels



図③

Ethanol directly activates GIRK channels



脳内の食欲をつかさどるメカニズムの一端を解明

ムスカリン性受容体欠損マウスはいつでも腹八分目

(2001年3月6日、文部科学省においてプレスリリース)

文責：広報室

監修：脳科学総合研究センター

細胞培養技術開発チーム

BSI研究員 山田 真久

当研究所は、脳の食欲をつかさどる情報伝達にはムスカリン性受容体が必須であることを世界で初めて発見した。理研脳科学総合研究センター・細胞培養技術開発チームの山田真久研究員と、米国・国立衛生研究所のユーゲン・ウェス博士らの共同研究グループによる研究成果。本研究では、人工的に脳の重要な神経伝達物質であるアセチルコリンの受容体(ムスカリン性受容体)のひとつを欠損させると、特異的に体脂肪が少ないマウスができることに注目した。体脂肪の減少は、食事量の変化にともなうもので、皮下脂肪細胞などの末梢組織から脳に送られる「もっと食べたい」という情報が、食欲を調整する視床下部で遮断されたためと考えられる。この発見は、アセチルコリンが脳高次機能以外に、脂肪の蓄積と食欲をコントロールしていることを示すとともに、拒食症の発症機構の解明に新たな知見を与えるものである。

● 食欲は、末梢組織から血流にのって脳視床下部にもたらされる糖やインスリン、そしてレプチンによってコントロールされており、視床下部からは、脳神経伝達物質によって“食欲の情報”が受け渡されていることがわかってきた。この神経回路のひとつであるアセチルコリン性神経伝達経路は、中枢および末梢神経系ともに主要な生理的機能を担っている。この化学物質の情報を伝達している受容体のひとつに、Gタンパク質共役型のムスカリン性アセチルコリン受容体がある。本研究では、ムスカリン性受容体の5種類の異なったサブタイプ(M1-M5)に対する遺伝子欠損マウスを作製。ほかのマウスに比べ体重が特異的に少ない、M3ムスカリン性受容体を欠損した

マウスを研究のターゲットとし、体重減少の原因をさまざまな角度から検討した。

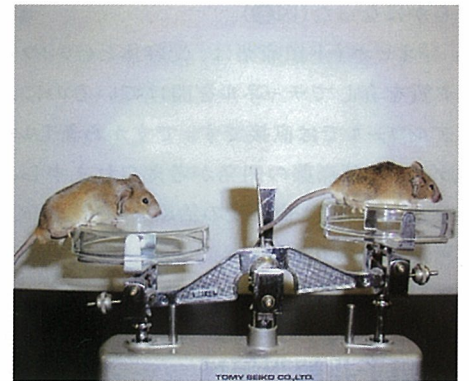
M3ムスカリン性受容体遺伝子欠損マウスは、ほかのムスカリン性受容体サブタイプ遺伝子欠損マウスにみられない特徴として、摂食量の減少(約25%の食事量の減少)による体重の減少(約23%の体重減少)が認められる。さらに、雄の睾丸の上部にある脂肪組織の固まりの重量を測定した。すると脂肪組織の減少は50-60%にもなった。血液検査の結果からは、血中トリグリセライドとレプチンが有意に減少していた。レプチンの減少は、「お腹が減っている」という末梢からの情報があるにもかかわらず、食欲が無いことを意味する。

さらに、レプチンの下流に位置し、食欲をコントロールする神経伝達物質を、M3ムスカリン性受容体遺伝子欠損マウスと正常マウスに投与し、その反応を比較した。その結果、神経伝達物質であるMCH神経細胞、またorexin神経細胞での情報の遮断が推測された(図)。そこで、M3ムスカリン性受容体遺伝子欠損マウスとMCH遺伝子欠損マウスの表現型を比較した。その結果、表現型が酷似していることから、M3ムスカリン性受容体欠損マウスでは、MCH神経細胞の機能不全が示唆される。本研究では、MCH神経細胞がM3ムスカリン性受容体タンパク質を発現していることを突き止めており、初めてM3ムスカリン性受容体タンパク質が食欲の調節を行っていることが明らかになった。

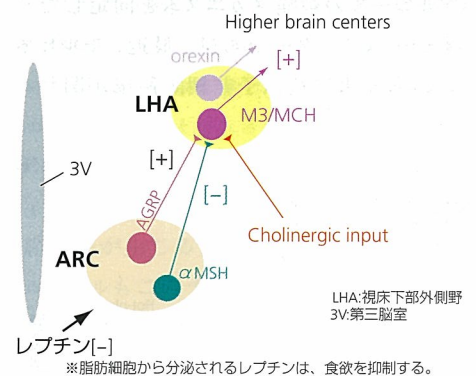
本研究から、拒食症の発症機構に中枢のアセチルコリン作動性神経系が関与していることを示す結果が得られた。また、これまで神経中枢におけるアセチルコリンの研究は、アルツハイマー病やパーキンソン病を中心に進められてきたが、摂餌機能と

関連する研究はほとんどない。今後、M3ムスカリン性受容体のみにも効く機能阻害薬の開発が、過食症治療薬の新たな方向性を示していくものと考えられる。

本研究成果は、英国の科学雑誌「nature」3月8日号に掲載された。



“正常マウス”と“ムスカリン性受容体欠損マウス”



脳視床下部における摂餌機能回路の概略図
レプチンは、血流にのり脳視床下部に到達し、視床下部弓状核(ARC)に存在するレプチン受容体に結合する。その結果、メラノコルチン(α MSH)の合成と分泌を促進。メラノコルチンは、AGRPと標的受容体で拮抗し、MCHの合成や放出を抑えて摂食を抑制する。

植物の成長促進物質を受け取る しくみを解明

植物の成長をコントロールする第一歩

(2001年3月12日、文部科学省においてプレスリリース)

※LRR-S/T-RLK

(Leucine Rich Repeat-type Serine/Threonine Receptor-Like Kinase)

細胞外情報の細胞内伝達に重要な役割を演じていると考えられている膜貫通型の受容体タンパク質。N-末端にシグナルペプチドやロイシンに富んだ繰り返し領域を細胞外に持つ。1回の膜貫通領域を挟んで、細胞内にはセリン/スレオニン残基を特異的にリン酸化するキナーゼ領域が存在する。

文責：広報室

監修：横浜研究所 植物科学研究センター

機能制御研究グループ 生長制御物質研究チーム

研究員 瀬戸秀春

研究員 藤岡昭三

当研究所は、シロイヌナズナより同定した膜貫通型タンパク質「BRI1」が、植物の成長を促進するなどの働きをもつ植物ホルモンの一種「ブラシノステロイド」の受容体であることを世界で初めて証明した。植物科学研究センター・生長制御物質研究チームの瀬戸秀春、藤岡昭三両研究員と、米国ソーク生物学研究所による研究成果。本成果により、今後はブラシノステロイドがもたらす植物の成長促進、ストレス耐性などさまざまな生理現象について、分子レベルでの解明がさらに進展すると考えられる。さらに、ブラシノステロイドやその受容体であるBRI1を改変することによって、植物の成長を調節することが可能となり、作物の収穫量や収穫時期の制御など農業への応用開発につながる事が期待される。

植物ホルモンは植物の生体内に存在し、さまざまな生理現象をもたらす化学物質であり、現在、ジベレリンやオーキシンなど6種類が知られている。しかし、それらホルモンの情報を受け取る受容体については、2種類が解明された以外は謎に包まれたままであった。

植物ホルモンのひとつ、ブラシノステロイド(BR)は、細胞伸長、細胞分裂、維管束の分化、ストレス耐性の付与(耐冷、耐病など)など、さまざまな生理作用を示し植物の成長調節には必須である。一方、このBRの情報伝達に深く関わるタンパク質として発見されたBRI1は、細胞膜上に局在し、植物で大きなファミリーを形成する「LRR-S/T-RLK」※であることが確認されていた。しかし、“BRI1がBR受容体そのものであるのか”、あるいは“ほかにBRとBRI1を仲介するタンパク質が存在するのか”については不明であった。

生長制御物質研究チームは今回、BRの活性本体であるブラシノライド(BL)に、放射性物質であるトリチウム(³H)を組み込み、高い放射能(高放射活性)を持たせたBLの合成方法を開発。ソーク研究所とともに、この高放射活性BLを指標としてBRI1との結合を検証した。その結果、BRI1の細胞外にあるロイシンに富んだ繰り返し領域内に存在する「70-アミノ酸アイランド」と呼ばれる部分に、BLが直接結合することによってBRI1細胞内キナーゼ領域の自己リン酸化が誘起され、この活性化を経て細胞内部にBLの情報が伝達されることが明らかとなった。シロイヌナズナのゲノム解析により、植物の受容体については、動物でスーパーファミリーを形成しているステロイドの核内受容体に類するタンパク質はコードされていないこと、およびBRI1を含む174個のLRR-S/T-RLKの存在が明らかにされている。したがって、植物ではステロイドなどの低分子生理活性物質の情報伝達には、細胞膜上のLRR-S/T-RLKファミリーが重要な役割を演じている

ことがこの結果から示唆された。一方、動物ステロイドの細胞膜受容体については、現在までほとんど解明されていないため、動物ステロイドの膜受容機構研究にもこの成果は重要な知見を与えるものと考えられる。

今回BRの受容体が明らかになったことで、今後、BRの情報伝達の基本メカニズムだけでなく、他のLRR-S/T-RLKの役割についても、一層解明が進展することが期待される。さらに、本研究で確立した結合実験で、さまざまな化合物とBR受容体との結合親和性を評価できるようになった。そのため、受容体を標的とした植物成長調節剤、すなわちBR活性を促進・阻害する化合物の探索研究が合理的、かつ効率的に進むと考えられる。将来的には、植物機能を制御する新規化合物を創製することによって、遺伝子改変を伴わずに植物の成長を制御することも夢ではない。

本研究成果は、英国の科学雑誌「nature」の3月15日号に掲載された。



シロイヌナズナの野生株(Ws-2)と代表的なBRI1変異株(*bri1-5*、*bri1-4*)。

突然変異株には、矮性(背丈が低い)だけでなく、葉、茎、花など各部の形態変異も観察される。

理研第3代所長・大河内正敏の素顔

執筆・文責：嶋田庸嗣（広報室）

写真1：大河内正敏（1878—1952）

写真2：正敏と5人の息子

（前列左より三男・信敏、長男・信威、五男・信秀、後列左より四男・信定、二男・信敬、モデル、正敏於：信敬の銀座アトリエにて〔1934〕）

写真下：正敏の描いた日本画（大河内菊雄氏所蔵）



寺町で知られた東京・谷中の街角に大邸宅があった。邸宅の持ち主は、(財)理化学研究所第3代所長、大河内正敏。東京大学にほど近いこの場所は、清水町（現・台東区池之端）と呼ばれ、近くには、同じく理研の研究者として親交の深かった寺田寅彦（主任研究員）の屋敷もあった。大河内は、理研の経営や理研ベンチャーの設立など優れた経営手腕を発揮する一方、狩猟を好み、美食家として名を馳せ、絵を嗜むなど“殿様”としての風格を備えていた。親族らの貴重な証言などから、大河内正敏の素顔に迫りたい（敬称略）。

● 1878年（明治11年）12月6日、正敏は旧大多喜藩（現在の千葉県大多喜町）主・大河内正質の長男として生まれた。父・正質は幕末、鳥羽・伏見の戦いにおける幕軍の総指揮官として歴史の中にその名前をとどめるが、徳川政権の崩壊により領地没収の憂き目を見る。時代が時代ならば正敏は、生まれながらに次期藩主としての地位を得、なに不自由のない生活が約束されていたに違いない。明治政府設立後、正質が明治天皇のお馬の御用掛をしていた縁もあり、学習院初等科時には、大正天皇の御学友に選ばれ宮中に入出りし、明治天皇の寵愛を受けた。

● 正敏は1898年（明治31年）、幕末、官軍につき裕福な旧吉田藩（現在の愛知県豊橋市）主・大河内信吉の娘、一子と結婚し、婿養子となった。この縁組は、幕軍についてたことと凋落した大多喜・大河内家を救うためだった。身の丈180cmにも成長した正敏は、麒麟児として青年時代を過ごす。第一高等学校から東京帝国大学工科大学（現・東京大学）に入学、1903年（明

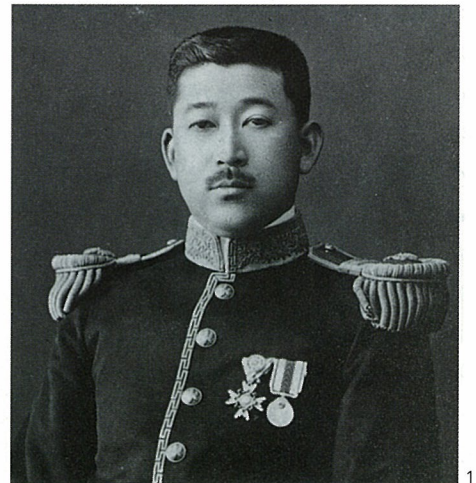
治36年）には、造兵学科を優秀な成績で修め、“恩賜の銀時計”を与えられた。ヨーロッパに私費留学した後、1911年（明治44年）、東京帝国大学教授に就任。造兵学のなかでも正敏は、弾道学に強い感心を示し、その解析に物理学的手法を取り入れるなど、基礎科学に根ざした研究を行っている。

● 正敏はとにかく多才で、グルメとして、陶磁器の鑑賞研究家としても高名だった。また、弾道学の大家だけあって、狩猟もうまかった。孫の菊雄（二男・信敬の長男）は、「祖父の家に行き、狩猟で仕留めた鴨が玄関につるしてあると祖父お手製の鴨鍋を食べられ、楽しみだった」と話す。また、酒豪でも知られ、「日本酒とウイスキーに強く、ビールとぶどう酒に弱かった（父の趣味より）」。正敏は画才もあり、時には豪快な鷺の絵を、時には繊細な川を遡る鮎を描いている。また、画家であった信敬の家では、酒を飲むと絵筆をとり、和歌にそった挿絵を描いていたという。

● 大河内は、優れた経営者として理研や理研産業団の舵取りを行っていたことは周知の事実である。しかし、家庭では人間くさい、違った一面もあったようだ。正敏の長男・信威の夫人、文子さんは「家では、“おねむです”といったような、赤ちゃん言葉をよく話していましたよ」と語る。外に剛、内に柔。正敏の人間性が見え隠れする証言だ。正敏が孫の中でも特に可愛がったのが銀幕のスター河内桃子だった。桃子は正敏を慕っており、「祖父への朝のご挨拶にいくと、頬ずりをしてくれる祖父のまるやかな葉巻のにおいと、鼻の下に短くたくわえたひげのちくちくした甘

い痛みの思い出以上に、意識のうえでは厳格な祖父として私の脳裏を占めているようです（財界改革の指導者より）」と書き残している。

● 正敏は戦後、戦犯容疑者として巣鴨刑務所に入所し、彼が心血を注ぎ、その発展に尽くした理化学研究所を追われた。そして1952年（昭和27年）、波乱に満ちた74年の生涯を閉じる。正敏の亡きがらは、理研・和光本所にほど近い新座・平林寺に眠っている。



「退職主任研究員記念講演会」を開催

3月末をもって退職する主任研究員の記念講演会が3月21日、和光本所で開かれ、下記のテーマで講演が行われました。——1

勝又 紘一 (磁性研究室)

「次元を遡って」

牧野内昭武 (素形材工学研究室)

「もう1つの世界」

遠藤 勲 (生化学システム研究室)

「化学工学そして生化学システム」

和光本所のお花見・構内開放

和光本所の恒例行事である「お花見・構内開放」が4月7日、行われました。当日は和光市民ら約160人が訪れ、満開を過ぎ、桜吹雪が舞う中、構内を散策する家族連れの様子が多く見られました。また、併せてフォトコンテストも行われ、散りゆく桜を名残惜しそうに写真におさめていました。——2

「サイエンス・カップル」を開催

シーズとニーズを融合させる「サイエンス・カップル ポスターセッション」が4月16、17日、和光本所で行われました。

このポスターセッションは、理研の各研究室単位で有する「こんなものを計れる」、「こんなものを造れる」、「こんなことができる」といったシーズと、各研究室単位が抱えている「こんなものを計りたい」、「こんなものを造りたい」、「こんなことをしたい」といったニーズをマッチングさせ、理研内の共同研究を促進することにより、理研の総合力を一層発揮させることを目的としています。

今回はシーズ17件、ニーズ10件の出展があり、研究者、技術者による新たな研究交流の場となりました。——3



理研コンファレンス「物質中のコヒーレント制御」を開催

理研の「コヒーレント科学研究推進グループ」(グループリーダー：青柳克信主任研究員・半導体工学研究室)は、4月22日から4日間、神奈川県湘南国際村で理研コンファレンス「物質中のコヒーレント制御」を開催しました。

本コンファレンスには、同グループの緑川克美主任研究員(レーザー物理工学研究室)、武内一夫主任研究員(レーザー反応工学研究室)、川合真紀主任研究員(表面化学研究室)をはじめ国内外から80名余り(海外から9名)の研究者が参加しました。

コヒーレント科学とは、光波の位相がそろっていることを指すコヒーレントという概念を電子、原子、分子や物質の構造にまで拡張し、ミクロなレベルの協調的相互作用によって生じるマクロな現象を対象とする新しい分野です。今後、新しい機能を持つ材料やデバイス開発の基礎を築くものと期待されています。——4



新チームリーダー紹介

新しく就任したチームリーダーを紹介します。

①生年月日 ②出生地 ③最終学歴 ④主な職歴
⑤研究テーマ ⑥信条 ⑦趣味



遺伝子多型研究センター
遺伝子多型・機能相関
研究チーム
しらかわ たくろう
白川 太郎

①1957年6月18日 ②大分県
③京都大学医学部、大阪大学医学博士(論文) ④京都大学教授 ⑤アレルギー遺伝子解析 ⑥適材適所 ⑦温泉めぐり

出会いはしばしば人の運命に大きく影響する。

1993年の夏、私はオランダのある高名なDNA修復研究者に訪問を打診する手紙を送った。エッセンで開かれる日独がん会議に出席することになっていたが、その出張経費には単に会議に出席するだけでなく、最低限、一ヶ所はどこか別の研究施設にも立ち寄って情報交換をするように、との条件が付いていたからである。本音を言えば、一刻も早く日本へ帰って仕事をしたいところであったのだが……。そのうえ、先方のポーツマ教授からは「残念ながらそのとき、私自身は出張中であるが、同じ研究室のヤン・ファイマーカー博士がホストをするので、是非来てセミナーをしてほしい」という返事が戻ってきたから、正直言って、さっぱり気乗りのしない訪問であった。

成田からフランクフルト経由でアムステルダム空港、そこから列車でなんとかロッテルダムまで行き、タクシーで先方が予約してくれたホテルまで迎っていたのが深夜、それからつかの間眠ったもののじきに時差で目が冴えてしまい、そのまま朝を迎えた。朝食後、ファイマーカー博士(以下ヤンと呼ぶ)が車でホテルまで迎えに来てくれ、エラスマス大学のポーツマ研究室でのセミナーに臨んだ。タイトルは「C群色素性乾皮症の原因遺伝子のクローニングについて」というもので、日本語では数回講演したことのある内容であったが、外国では初めての題材で、しかも睡眠不足ときている。お世辞にも良いとは言えないコンディションのもと、ともかく用意したスライドで一通り話をした。すると、ヤンがもう一度スライドを通して見たいという。そのようなことは私にとっては初めてのことで、いささか不審に思いつつ、最初からスライドをゆっくりと流した。その最中に突如ヤンが立ち上がり、部屋を飛び出して行った。私は一瞬あっけにとられ、腹具合でも悪いのだろうか、などとおよそ学問的ではない想像をめぐらしつつ、スライドをそのままにして他の聴衆と共に待っていた。するとまもなくヤンが戻ってきた。手には1枚の紙を握りしめている。興奮に顔が赤くなっている。それはある遺伝子の塩基配列をプリントした紙であった。彼の指摘を聞いて私はあっと驚いた。スライド上の遺伝子の配列と似た部分があるというのだ。見比べてみると、なるほど両者はほとんど同じであった(後でわかったことだが、彼等の配列に読み違いがあり、実際には全く同じ遺伝子であったのだ)。我々はDNAの修復という機能の側からタンパク質を精製し、そこから遺伝子に到達したのに対し、彼らは酵母の修復遺伝子と似たヒト遺伝子を分離するという形でクローニングしており、それらが偶然同じものであったのだ。スライドで我々の遺伝子を見たときに、特徴的な配列があり、それが自分達の分離したものと共通していたので、もしやと思ったとヤンは後に語った。

これを機に、我々のグループとロッテルダムのポーツマ研究室との共同研究が始まった。まずは遺伝子の単離に関する論文の作成に始まり、それぞれが得意とする領域を分担して仕事を進め、論文の原稿を書いてはお互いに検討して仕上げるといった作業を続け、十指にのぼる論文をものした。この間、ポーツマ研究室のポストドクが数ヶ月こちらに来て生化学的な手法を学んだり、こちらからは菅澤 薫前任研究員がオランダに2年間滞在して、マウスの遺伝子ノックアウトの手法を習得しつつ生化学的な実験を指導したり、さらにはヤンや私が国際会議のついでにお互いの研究室を訪問し討論するなど、研究者の交流も盛んに行なった。もちろんその間、お互いに独自の研究を進め、特にヤンは国際的に華々しい活躍を続けている。

今年の2月末に、オランダでポーツマ教授の定年退官記念を兼ねた国際ワークショップが開かれ、世界中からDNA修復研究者が300名あまり集まった。そこでヤンが名実ともにポーツマ教授の後継者として研究室を主宰することが皆に披露された。その場に居合わせた私も、大変感慨深いものがあった。思い起こせば、たまたま私が別の会議のついでにロッテルダムに立ち寄ったことが日蘭2つの研究室の仕事をやより早く、より大きく発展させる、いわば触媒になったわけである。発明王エジソンは「大きな発明・発見には99%の努力と1%のひらめきが必要である」と言ったと伝えられるが、人と人の出会いもまた、努力とひらめきとに並んで重要な要素だと、実感した次第である。

細胞生理学研究室 主任研究員●花岡文雄

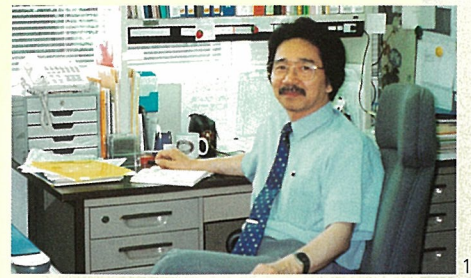


写真1: 筆者近影
写真2: ヤン・ファイマーカー博士(右)

理研ニュース

6

No.240: June 2001

発行日——平成13年6月15日
編集発行——理化学研究所 総務部広報室
〒351-0198
埼玉県和光市広沢2番1号
phone: 048-467-8349(ダイヤルイン)
Fax: 048-462-4715
Email: koho@postman.riken.go.jp
http://www.riken.go.jp

デザイン——勝井三雄+中野豪雄 [勝井デザイン事務所]
制作協力——株式会社 スリーアイパブリケーション
再生紙を使用しています。