



### 研究最前線 ②

- 糖鎖を合成する  
—固相合成による自動化を目指して—
- 遺伝子の働きを追う  
—変異体マウスを使った方法論の開発—

### SPOT NEWS ⑧

- 遺伝子の働きを紫外線で制御
- 発生過程における脳形成の一端を解明  
—大脳スライス培養で神経幹細胞分裂の瞬間をとらえた—

### 記念史料室から ⑩

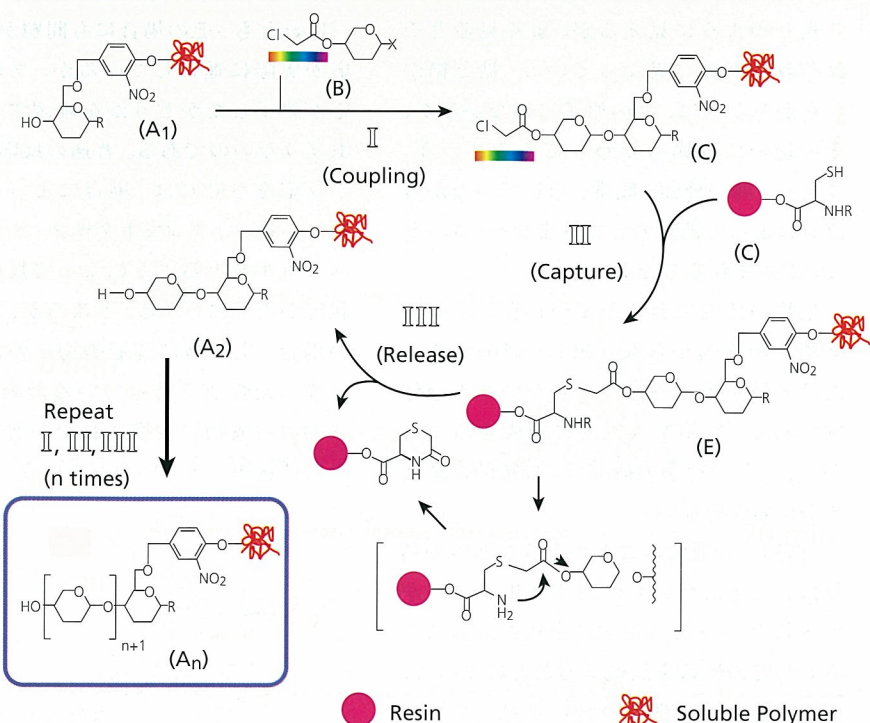
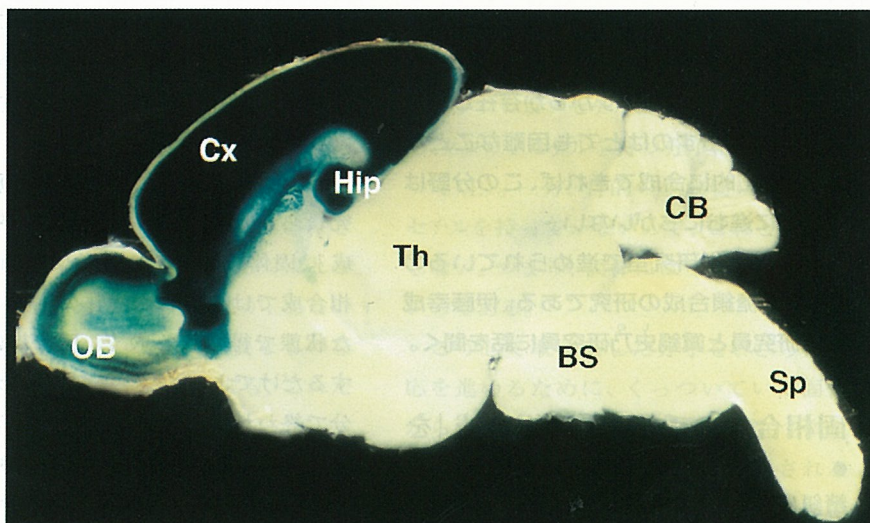
- 新たな研究拠点を求めて  
—大和研究所(和光本所)開所—

### TOPICS ⑪

- 新任研究員、新グループディレクター、  
新チームリーダー紹介
- 理研の組織変更

### 原酒 ⑫

- 潮もかなひぬ、今は漕ぎいでな



(上) 大脳皮質に特異的に変異を導入することができる。  
マウス脳の断面図。濃青色の領域 (Cx:大脳皮質、Hip:海馬、  
OB:嗅球) でのみ遺伝子組み換えが生じたことを示す。  
「遺伝子の働きを追う—変異体マウスを使った方法論の開発—」から

(下) 樹脂を用いて純度を上げる操作  
「糖鎖を合成する—固相合成による自動化を目指して—」から



## 糖鎖を合成する

固相合成による自動化を目指して

細胞制御化学研究室 主任研究員 伊藤幸成



伊藤主任研究員

生物の体の中で、DNAやタンパク質と同じように重要な役割を果たしているのではないかと、近年にわかに注目されている「糖鎖」。糖がたくさんつながった糖鎖は、タンパク質や脂質について、その機能や性質を制御していると考えられている。その研究には、糖鎖を単一な化合物として取り出し、その性質を調べることが必要である。ところが、細胞内にわずかしか存在しない糖鎖を取り出すのはとても困難なことなのだ。人工的に合成できれば、この分野は飛躍的に進むにちがいない。

細胞制御化学研究室で進められているのが、その糖鎖合成の研究である。伊藤幸成主任研究員と眞鍋史乃研究員に話を聞く。

## ● 固相合成の手順で「液相合成」を

糖鎖は、タンパク質などに糖が多数つながった構造をしている。一見同じ単位の繰り返しのように見えるが、よく見るとそれぞれが微妙に異なっている。糖と糖がつながるときに、どの原子につながるか、その違いで糖鎖も変わってくるという。つまり、糖の種類、順番、そしてつながる位置によって糖鎖のさまざまなバリエーションが生まれるのである。

生物の体内にわずかずつ存在している糖鎖を細胞内から取り出し、研究できるだけの量を集めるだけでもたいへんな作業である。糖鎖を人工的に合成することができれば、糖鎖の研究は、飛躍的に進展するにちがいない。

「糖鎖を合成することのもうひとつの利点は、天然にないものを作り出すことができるということです。それを天然にあるものとの性質を比較することによって、構造と機能との関わり合いが見えてくる

ことが期待されます」と伊藤主任研究員は語る。

実際に糖鎖を化学合成するうえで一番問題なのは、マルチステップ、すなわち何十ステップもかかることだという。例えば、ある糖鎖を作るときに50ステップを要するとすると、1日1つ、反応させては、たとえ失敗しなくても2ヶ月かかってしまう。どうにかして、時間の短縮ができないだろうか。

その解決案のひとつとして伊藤主任研究員らが研究を進めているのが「固相合成」、固体の状態での化学反応である。固相合成では生成物が固体の上にくっついた状態で得られるので、反応後には濾過するだけでよい。そのため、反応が仮に10分で終われば、そのあと濾過して、それをまた次の反応にかけることができる。

「理屈の上では、1日に十数ステップもの反応を進めることが可能です」

けれども、その場合にも問題がある。反応が実際に進行しているか、あるいは反応が終了したかどうかを確認する手段があまりないのである。普通の反応では、何か反応をさせれば、場合によっては色が変わったり、クロマトグラフィーなどのスペクトルをとることによって反応の進行状況が簡単にわかる。ところが、固相合成の場合、生成物は普通の均一の化合物とは違った性質を持っているため、原料が目的の生成物に変換されたかどうか簡単に感知できないのだという。

この問題を解決するため、世界各国の研究者が研究を進めている。その中でよく使われているのは、NMR(核磁気共鳴)を利用した方法である。しかし、NMRは試料をチューブに詰めて測定するため、反応の途中経過をモニタするという意味ではあまり現実的ではない。

「リアルタイムで経過をモニタしたいので、私たちは化合物の分子量を測る機械を使おうと考えています」

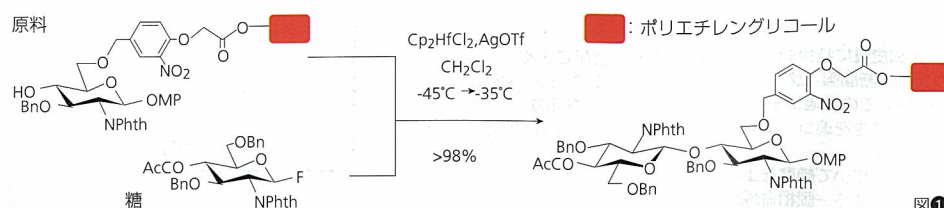
原料に糖がつくと、当然分子量が増える。その分子量の増加を見て、反応の進行状態を知るわけだ。(図①、図②)

「ただし」と、伊藤主任研究員は言葉をついだ。ここで利用するのは、いわゆる固相合成ではない。固体の代わりに、ポリエチレングリコールという低分子量の高分子(ポリマー)を使った反応である。反応液に溶ける低分子量のポリマーを使って、反応のモニタリングを可能にし、なおかつ、反応の後処理を容易にするということ考えたのだという。

「固相合成の手順で、普通の溶液で行う液相合成を行う。両方の長所を兼ね備えた方法であると考えています」

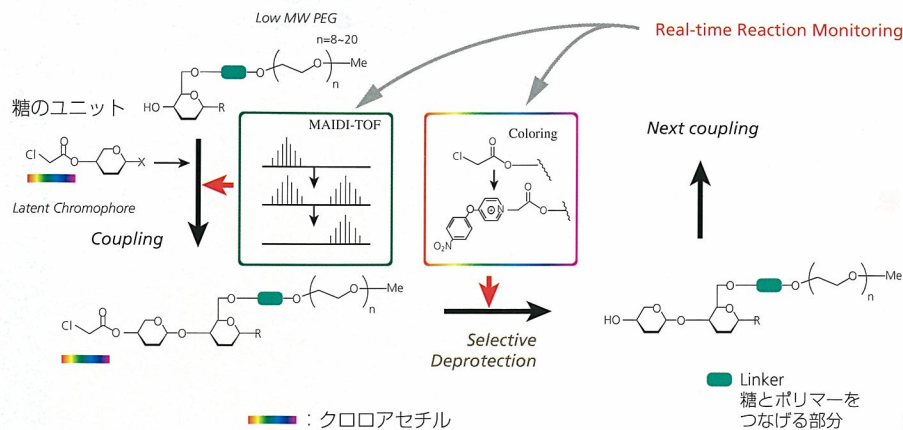
## ● 合成に必要な2つ目のステップ

さて、糖鎖というのは、糖がたくさんつながっているものである。つまり、1つの糖をつなげたところではまだ終わりではない。手順はこうだ。まず、図③のOHの部



図①





図①：分子に新たな糖がつくことで、糖鎖の分子量が増加する。  
図②：反応にかける時間とともに、分子量に変化が起こる。  
グラフでは、20分でほぼ完全に反応が終了していることがわかる。  
図③：クロロアセチルの部分が試薬によって紫色に変わる。



分に糖のユニットをつなげる。次にこの分子で保護基と呼ばれる部分をOHに変えることで、さらに糖をつなげていく。

図③のクロロアセチルが保護基である。糖鎖をつなげる次のステップに進むためには、前段階として、これをOHに変換しなければならない。ところが、この反応ではモニタできるほどの分子量の変化がない。

「そこで、これについては色の変化で観察しようということを考えました」

試薬で処理をすると、クロロアセチルの部分の構造が変化して、鮮やかな紫色になる。保護基がクロロアセチルである限り着色し、それがOHに変換されると、今度は色がつかなくなる。しかも、これには、髪の毛くらいの毛細管でほんの少し反応液をとって、反応させれば十分なのである。

このやり方なら、わずかなサンプルで済むうえ、反応の途中でもリアルタイムで、迅速にモニタができる。従来は不可能であったようなモニタ方法を使って、固相合成に極めて近い合成が可能になるわけである。

## 生成物の純度を高める

糖にはいろいろな構造があるため、反応が簡単に進むものもあれば、反応が進行しにくいものや完全に反応しないものもあるという。

例えば、糖をつける反応が100%は進まないと仮定してみよう。1回の反応で90%進んだとしても、それが2回、3回と繰り返されると、結果はどんどん蓄積されていく。反応を4回重ねた場合、最終的にできる目的の化合物は試料全体の66%にとどまり、残りの34%は原料のままか、あるいは中途半端に反応の進んだ不要なものなのである。90%反応したとしても、これだけ純度が下がるのである。

純度を上げるためには、どうしたらいいのだろうか(図④)。

まず、試料中に未反応の原料(B)が残っている可能性がある。これは、ポリマー(赤い部分)がついていないので、ある操作を行えば簡単に取り除くことができる。あとは、残りの変換が進んだ分子(A<sub>2</sub>)と変

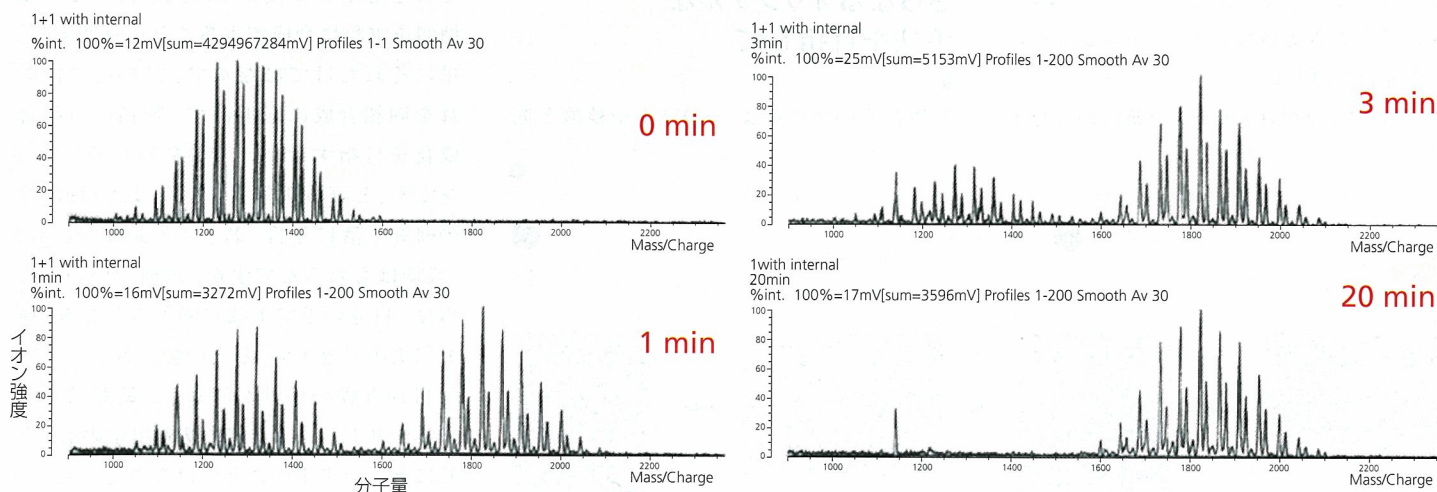
換されていない分子(C)をどうやって区別するのだが、大きな手がかりがあった。それは、クロロアセチルがあるかないかという違いである。

そこで細胞制御化学研究室では、システインというアミノ酸を固体の樹脂につけたものを用いた(D)。システインは反応性の高いイオウを含んでいるので、混ぜるとイオウがクロロアセチルに反応する。このため、クロロアセチルを持つ分子は固体にくっつく(E)。一方、目的の生成物はクロロアセチルを持っていないので、これとは反応しない。つまり、固体にはくっついてこないのである。

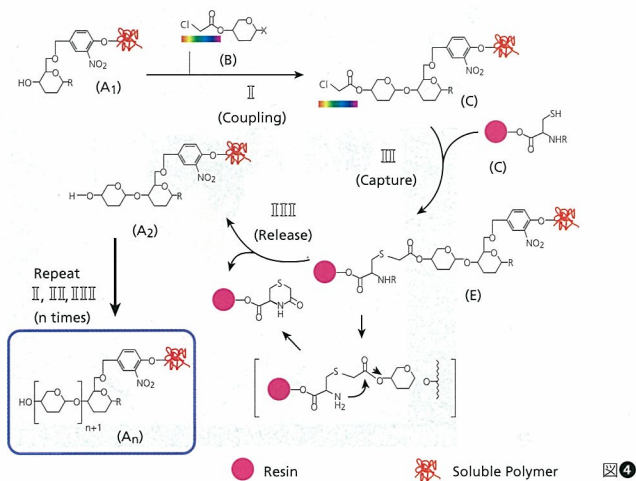
こうして取り出した分子を、さらに反応を進めるために、くっついていた固体からもう一度はがすと、その過程でクロロアセチルであった部分がOHに変換される(A<sub>2</sub>)。OHになっていれば、再びそこに糖をつなげることができる。

この手順を繰り返すことで、結果として、反応をモニタしながら精製も合わせてできるということが可能になるわけなのだ。

図④







「まだ実際に試してはませんが、かなり長い糖鎖を合成した場合でも、非常にきれいなものが簡単にできるのではないかと期待しています」

固相合成の問題点は、反応の進行状況をモニタすることが難しいということ。もうひとつは、完全に反応しなかった場合、どうやって純度を上げるかということの2点だった。

「純粋な固相合成とはちょっと違った切り口ですが、ポリエチレングリコールという低分子量のポリマーを使うことで、固相合成において避けたい問題点を回避することができる。そうした技術を開発できたと思っています」

## ● 固体を使った固相合成

しかし、やはり純粋な固相合成の利点は大きい。液体に完全には溶けないため、濾過すれば簡単に取り出せる。伊藤主任研究員とともにこの問題に取り組んでいるのは、眞鍋史乃研究員である。

眞鍋研究員によると、固相を使うデメリットは液体に溶けていないために、分子量を追うことができないということ。また、分子量が大き過ぎて、スペクトルを得ることも非常に難しい。

「そこで、クロロアセチルの発色のみを手

がかりに、反応を追うことができないだろうかということを検討しています」

固相合成でできた物質をくっつける固体は、小さな球体をしている。反応させた球体のうちの数粒を顕微鏡で見、その画像をコンピュータに取り込んで解析する。例えば、一粒の球体の上についたクロロアセチルにある操作をしてOHに変えると、その変化は分子量からは測定できないが、球体の色が薄くなるのである。さらにもう一度、クロロアセチルをつける反応をすると、明らかに色が濃くなることがわかった(図5)。

これまで見てきたように、糖鎖の合成の基本は、保護基(この場合はクロロアセチル)をOHにする反応と、OHに糖のユニットをつける反応の組み合わせである。

「これが実際にモニタできたということは、溶けない固体の場合でも、色だけで反応が進んでいるという可能性を示唆しています」

あとは、どのくらい反応が進んでいるかを正確に測る必要がある。そこが大きな検討課題となっているのだという。

## ● さらにオリジナルな手法を目指して

糖鎖合成のゴールは、ペプチドや核酸と同

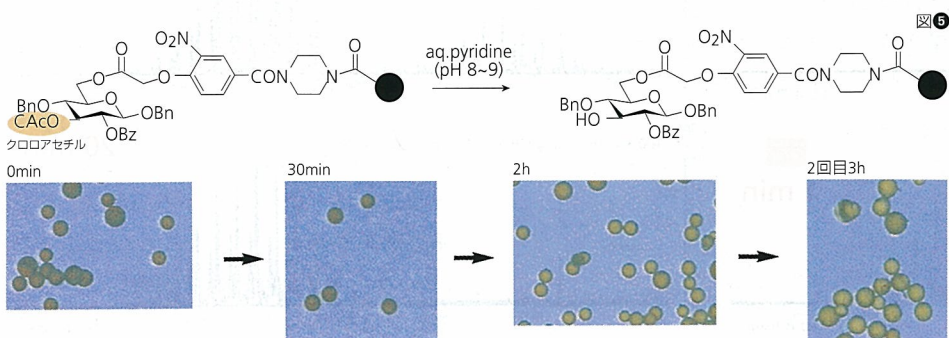


図4: 樹脂を用いて純度を上げる操作  
図5: 球状の固体上で、クロロアセチル基をOHに変える反応を色によってモニタリング。反応にかける時間とともに、色が薄くなっている。

● 文責: 広報室  
● 監修: 細胞制御化学研究室  
● 主任研究員 伊藤幸成  
● 取材・構成: 小野蓉子

じように、合成を自動化することだ。

「ペプチドの自動合成機には、ニンヒドリンテストといって、反応の進み具合を色で追う操作が確立されています。いつの日か糖鎖の自動合成機が実現したあかつきには、ここで研究している色によるモニタリングが、ニンヒドリンテストに相当するものになるかもしれません」

ペプチドに関していえば、合成機ができたことで、いろいろな実験が可能になった。同じことが糖鎖でも求められている。それが無い限り、糖鎖工学や糖鎖生物学は非常に限定的なものでしかない。自動化の実現が待ち望まれるゆえんである。

「おそらく、あるひとつのグループが問題を解決するということはないでしょう。たくさんの研究者がいろいろな問題点を取り除いていって、それを最終的に総合的に展開することになると思います」

さらに細胞制御化学研究室では、固相合成ではなく普通の合成法で糖鎖を作るという研究も進められている。根本的な化学のレベルでの問題点を、従来型の手法で解決していくことも必要なのだという。

「オリジナルな方法を開発し、なおかつ、それを応用して複雑な構造を持っている糖鎖を実際に合成できることを証明する。単にそれだけではなく、最終的にはそれを固相合成に応用して、糖鎖の自動合成化を目指すというのが私たちのビジョンです」と語る伊藤主任研究員は、理研での研究生活17年目。若手の眞鍋研究員も、「設備はもちろんですが、理研のいいところは、自分の手で実験ができること。研究に集中できます」と笑顔で語る。

自動合成の手段が確立し、糖鎖研究の世界が新しいステップに踏み出すのも、それほど遠い未来のことではなさそうだ。



# 遺伝子の働きを追う

## 変異体マウスを使った方法論の開発

BSI 行動遺伝学技術開発チーム チームリーダー 糸原重美

遺伝子や脳の秘密を解き明かすためには、遺伝子操作によって生み出された変異体マウスの存在が不可欠といわれる。では、その変異体マウスとは、いったいどのような生き物なのだろう。遺伝子の操作とは、具体的にはどのようなことをするのだろうか。変異体マウス作製の研究に取り組み、脳研究の方法論を開発する脳科学総合研究センター(BSI)先端技術開発センターの行動遺伝学技術開発チームの糸原重美チームリーダーに、マウスを使った研究の現状と未来について話を聞く。

### ● 遺伝子の操作

糸原チームリーダー率いる行動遺伝学技術開発チームには、いくつかの研究テーマがある。そのなかに、外から遺伝子を導入したトランスジェニックマウスや、特定の遺伝子を破壊したノックアウトマウスといった「変異体マウス」を作る方法論を確立することがある。糸原チームリーダーは言う。

「変異体マウスという、遺伝子の働きを変化させた動物個体を使う研究方法は、生命現象を解析するうえで、もっとも有効ではないかと思います」

では、マウスの遺伝子の操作とは、いったいどのようなものなのだろうか。

「非選択的に遺伝子を破壊する場合は放射線、あるいは変異原性化合物を使います。これに対して、私たちが行っているのは、特定の遺伝子を選択的に破壊するジーン・ターゲティングという方法です」

その方法は、次のようなもの。一本の染色体の一部の構造を組み換えようとした場合に(図①)、この部分の配列と同じものを他の染色体からとってくる。その間に、薬剤選択マーカー、遺伝子を予め組み

込んだDNA(ターゲティングベクター)を細胞の中に導入してやると、ある頻度で、同じ配列を持った、つまり相同性のあるDNA間で組み換えという現象が起こる。これを相同性組み換えという。組み換えが起こった染色体の中では、乗り換えが起こる。つまり、遺伝情報が入れ替わるのである。2ヶ所で乗り換えが起こると、染色体をマーカーのところで切り取って入れ替えたのと同じ結果になる。この現象は、相同性のあるところでだけ起こるため、どの遺伝子でも、自在に組み換えができるのだという。

この段階では、受精卵の発生初期の細胞を培養したES細胞を使う。ES細胞の中の染色体で相同性組み換えを起こさせ、もう一度受精卵に注入すれば、そのES細胞由来の個体が得られる(図②)。

言葉では簡単だが、じつは変異体マウスというのは、1匹作ればよいというものではない。まず時間をかけて相同性組み換えを行う。その細胞を培養するのに数週間、それを受精卵に注入して、メスのマウスの胎内に入れ妊娠させる。そこから生まれたマウスに繁殖を繰り返させ、何世代もかけて変異体マウスの集団を作らなければならぬのである。実際には、ここまでにおおよそ1年はかかる。

「1年かけて、その変異を持っているマウス群ができて、そこから本格的な実験と解析、ということになるわけです」

### ● 脳は環境で変化する

では、変異体マウスを使って、どのようなことを、いかに研究するのか。その具体的な方法論を開発するのも、行動遺伝学技術開発チームのテーマなのである。



糸原チームリーダー

ヒトの性格や能力、さまざまな形質などの「大枠」は遺伝的に決められている。しかし、生物はそれだけでは生物にはならない。例えば、脳だ。糸原チームリーダーによると、脳は私たちが思っているよりずっと柔軟で、外界からの刺激などの環境的な要因によって、機能をどんどん変化させていくという。環境によって変化する機構とは、いったいどのような仕組みなのか。

脳を構成している細胞は、ニューロンという細胞群と、グリアという細胞群に大別することができる。行動遺伝学技術開発チームで注目しているのが、このニューロンとグリアとの関係。脳の可塑性については、これまでニューロン同士のコミュニケーションについて研究されることが多かったが、ここではニューロンだけでなく、そこにグリアというパートナーを加えて考えてみようというのである。

ニューロンのあるところには必ずグリアが働いている。グリアには大別してアストロサイトとオリゴデンドロサイト、マイクログリアの3種類がある。なかでも糸原チームリーダーが注目しているのは、アストロサイトである。

ニューロンとニューロンとはシナプスを形成しており、その周辺をアストロサイトの突起が取り囲んでいる(図③)。そして、糸原チームリーダーは、アストロサイトはニューロンとの間の相互作用がもっとも多い細胞種ではないかと考えている。

ところが、このグリアの機能を調べる方法が、少々複雑なのである。いまのところ、直接的にアストロサイトの機能を評価する手だてではなく、ニューロンの活動の状態を測定して間接的に評価するしかないからだ。



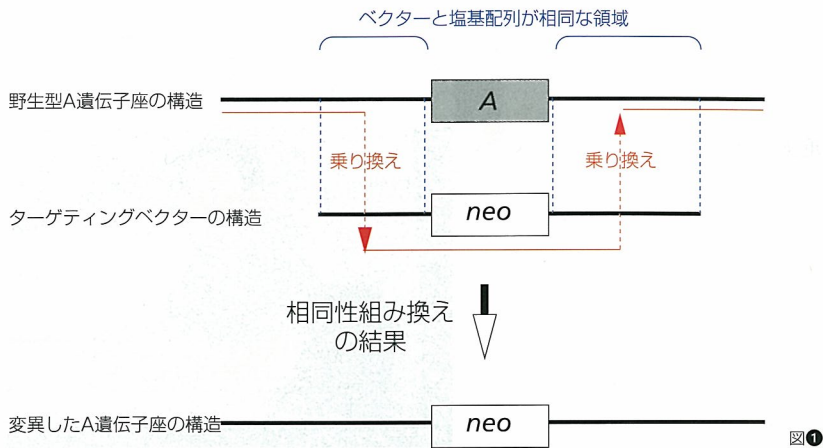
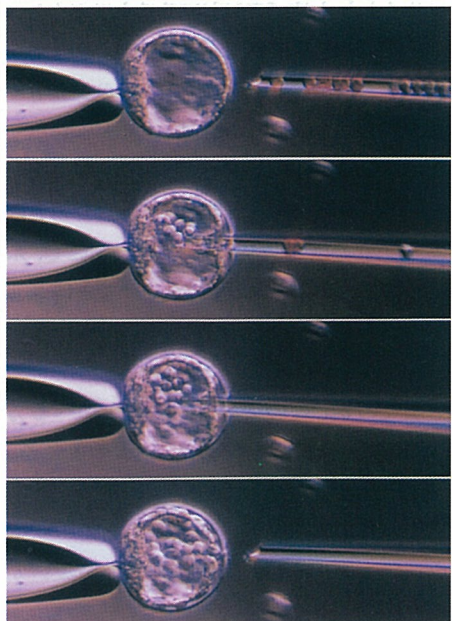
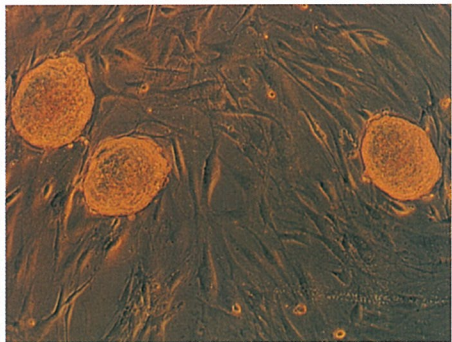


図1: 相同性組み換え。  
もとの染色体と目的の遺伝子をのせた染色体とが、同じ配列を持つ部分で組み替わる。  
図2: (A) ES細胞のコロニー (盛り上がって白く光っている細胞群) (B) ES細胞を受精卵に注入している様子 (C) ES細胞由来のマウス個体。  
実験に使われるマウスは野生のものとは違い、すべての遺伝的背景が均一な「純系」のものである。

## 「余裕をもたせる」ための遺伝子

具体的な例を見てみよう。S100bという遺伝子がある。これはアストロサイトで特異的に発現する小さなタンパク質の遺伝子である。糸原チームリーダーらはまず、この遺伝子を持たないマウスを作った。例えば、海馬のスライスに高頻度の刺激を与えると、刺激を与える前よりも、シナプスの伝達効率は長期間にわたって亢進するという現象(長期増強)が起こる。このマウスを

図2



使って電気生理学的に解析した結果、このマウスでは長期増強が野生型のマウスのそれより強まることがわかった。また、このマウスに迷路の実験をさせると、野生型のマウスよりも記憶がよくなるという結果が出たのである。

別の実験では、カゴの中に入れたマウスの足下に電気ショックを与える。次の日に同じカゴに戻すと、電気ショックの記憶がよみがえってマウスの体がすくんでしまう。そのフリージング(すくみ状態)を数値化した結果、変異体マウスのほうがすくみの程度が強くなる。記憶力がよくなっているためと考えられる。

ここではニューロンにはない遺伝子を破壊しているので、記憶力がよくなったのは、アストロサイト(グリア)とニューロン間のコミュニケーションが変化した結果と考えてよさそうだ。

「失われたアストロサイトのタンパク質が、抑制的に働いていたということです」

では、抑制的に働くとは、どういう意味だろう。

「おそらく、脳が過剰に働き過ぎないように、余裕をもたせるような機構として、このタンパク質が働いているのではないかと考えられます」と糸原チームリーダーは話す。持てる力をいつもフルに発揮してい



たら、すぐに力尽きて寿命があつという間に終わってしまうのかもしれない。「抑えておく」ということは、生物にとって、さまざまな潜在能力を保持するために大事なことなのだろう。

## 第1世代のノックアウトマウスから次世代のノックアウトマウス —条件変異マウスへ

このほか、行動遺伝学技術開発チームでは、特定の細胞でのみ遺伝子を不活化する方法(条件変異導入法)も開発している。将来の脳研究の発展に欠かせない手法として期待されている。

その一例が、大脳皮質でNMDA受容体(グルタミン酸受容体の一種)の遺伝子NR1を不活化した実験である(図4)。大脳皮質の体性感覚野に形成される特徴的なニューロンの配列パターンがある(図4の中、下段)。

「このパターンも、経験依存、活動依存的に形成されるものなのです。例えば、この大きな縞は、ヒゲの一本一本に対応したパターンになっています。この形成機構はまだよくわかっていません」

ヒゲから大脳皮質に信号が投射されるまでの間には、脳幹と視床の中継地点があり、シナプス結合でリレーしている。通常のマウスの脳では、脳幹でも、視床でも、最終的な大脳皮質でも、ヒゲのパターンに対応した構造ができることがわかっている。さらに、一番最初の中継地点である脳幹で、このパターンが神経活動依存的に形成されるということは、NR1をノックアウトしたマウスで、証明されていた。

ところが、一般的なノックアウトマウスの場合、全身の遺伝子をすべて「ノックア



ウト]しているため、次の研究に支障が生じるのである。つまり、「出発点で壊れていると、次のところはどうか、ここでも何かの活動があるのかどうか、もうわからなくなるわけです」

ある一地点では結論が出せても、他のところではわからない。このままでは、神経活動がそれぞれの中継地点でのパターン形成に必要なかどうかという答えは出すことができなかつたのである。

任意の中継点でのみ遺伝子を破壊し、神経活動を障害して、その影響を見れば答えを出せるのではないか。行動遺伝学技術開発チームでは、新たに大脳皮質でのみ遺伝子を破壊する条件変異マウスを作り、実験を続けた。

正常なマウスの場合、第二中継地点の視床から投射される軸索は、大脳皮質の第四層の場所で傘が開いたように広がる(図4中段)。また、第四層の顆粒細胞は辺縁に向かって縁取るような形に再配列する(図4下段)。ところが、この部分で働くNR1を破壊したマウスを調べてみると、この細胞の移動が完全に阻害されていたのである(図4右下)。経験依存的な構造の形成には、大脳皮質のニューロンでのNR1という遺伝子を介した神経活動が不可欠であるということが、この研究ではつき

りしたわけだ。

さらに、糸原チームリーダーは、ここにもグリアとニューロンとの相互作用が生じていると考えている。それを解析する場としても、さらに研究を深めたい領域なのだという。

● **さまざまな分野、バックグラウンドが一同に**

● これまで見てきたように行動遺伝学技術開発チームでは、変異体マウスを作ること、そして、それらのマウスを使って遺伝子が体のどの部分で、いつ、どのような働きをしているのかを具体的に検証する研究を進めている。糸原チームリーダーは言う。

「研究を進めるうえで、理研は研究室間の垣根が非常に低いのが利点です。理研のいいところのひとつですね」

BSIには脳科学というひとつのテーマのもとに、さまざまな専門分野、バックグラウンドをもった研究者が一同に介し、研究を展開している。若い研究者の養成、スタッフの熟練などについて、チームの中で経験のある人が互いに教え合うことはもちろんだが、チームに経験の豊富な人がいなければ、近くの研究室を訪ねて行って、教

図3: (A) アストロサイトの免疫反応を用いた染色 (B) 小脳皮質の電子顕微鏡写真。ニューロン間のシナプスはアストロサイト(黄色の部分)で取り囲まれている。

図4: (上) 大脳皮質で特異的にNR1遺伝子が不活化されている。左が正常マウス、右が変異マウス。大脳皮質の部分でNR1の発現がない。(中) セロトニントランスポーターの免疫反応を用いた染色。視床からの軸索の投射パターンを示す。(下) 大脳皮質第四層のニューロンの配列パターン

● 文責: 広報室  
監修: 脳科学総合研究センター  
先端技術開発センター  
行動遺伝学技術開発チーム  
チームリーダー 糸原重美  
取材・構成: 小野蓉子

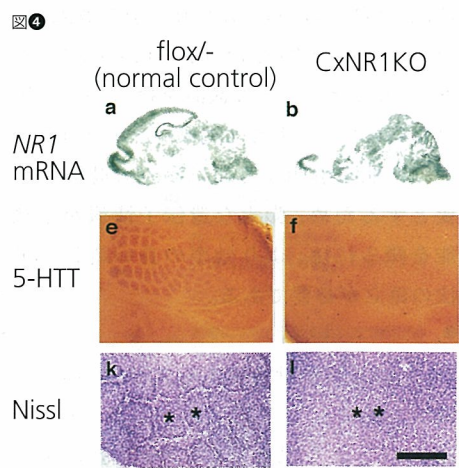
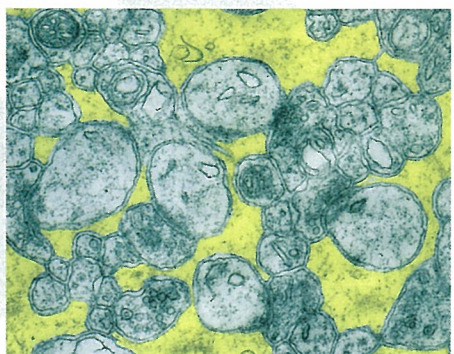
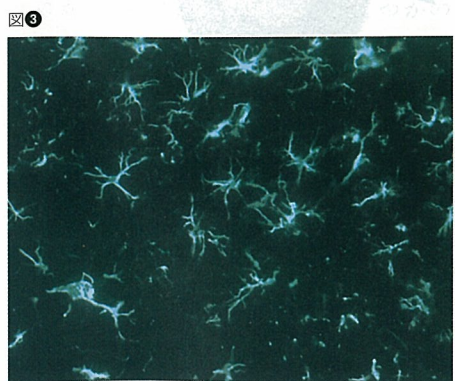
えを乞うこともできる。また、ほかの研究室で新しい遺伝子を取り出した場合など、その機能を個体レベルで解析するために、ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを作製したいという協力の要請も受けているという。

「お互いに影響しあったり、共同研究のチャンスが広がって、いままで自分たちが得意としていなかったアプローチの仕方や、いろいろなアイデアも共有できます」

もっとも、頭の痛いこともある。それは、5年という研究者の年限だ。

「それをいいプレッシャーにして、若い研究者がよく動くという利点もあります」とメリットも認めつつ、「動物個体を用いた研究では、やるべきことが膨大にあります。また、表現形を見つけることは必ずしも容易ではありません。忍耐強くやるべき研究でもあります」と問題点も指摘する。

「簡単にいかないことにこそ、おそらくは大事なことが隠されているのではないかな。そういう価値観を持って、私たちは研究を進めています」





# 遺伝子の働きを紫外線で制御

文責：広報室  
 監修：脳科学総合研究センター  
 発生遺伝子制御研究チーム  
 チームリーダー 岡本 仁

当研究所は東邦大学と共同で、体内に送り込んだ遺伝子の働きを紫外線を用いて制御する新しい技術を開発した。理研脳科学総合研究センター・発生遺伝子制御研究チームの岡本 仁チームリーダー、安藤秀樹研究員、東邦大学理学部の吉田寿昭助教らによる研究成果。本研究では、mRNAに有機化合物の一種である「Bhc-ジアゾ」を結合させると、その機能が抑えられた。さらに外部から紫外線を照射するとBhc-ジアゾが外れ、元のmRNAに戻り、タンパク質の合成が始まることを確かめた。本技術を用いることで、生理機能が不明の新規遺伝子の働きを簡単に突き止められるほか、狙った細胞だけで特定の遺伝子を活性化させて、その細胞の挙動を変えることも可能で、遺伝子をコントロールする新しい技術として注目されている。

ヒトを含めた多くの動物で全ゲノム配列が明らかになり、その中にどのような遺伝子が存在するか予測することが可能となってきた。このような状況の中では、ゲノム配列から予測される遺伝子と、その機能を迅速に対応をつけるシステムを確立することが急務となっている。現在、遺伝子機能の解明のため、ある遺伝子を導入（トランスジェニック）したり、破壊（ノックアウト）することで、その機能を探る手法が用いられている。しかしながら、1つの遺伝子の機能を解明するには多くの時間を必要とするため、膨大な遺伝子情報から機能を探るには、より効率の良い新しい手法の確立が必要である。

ヒトと同じ脊椎動物である魚類は、同じく実験動物として多用されているマウス同様、ヒトとよく似ており、共通の遺伝子も

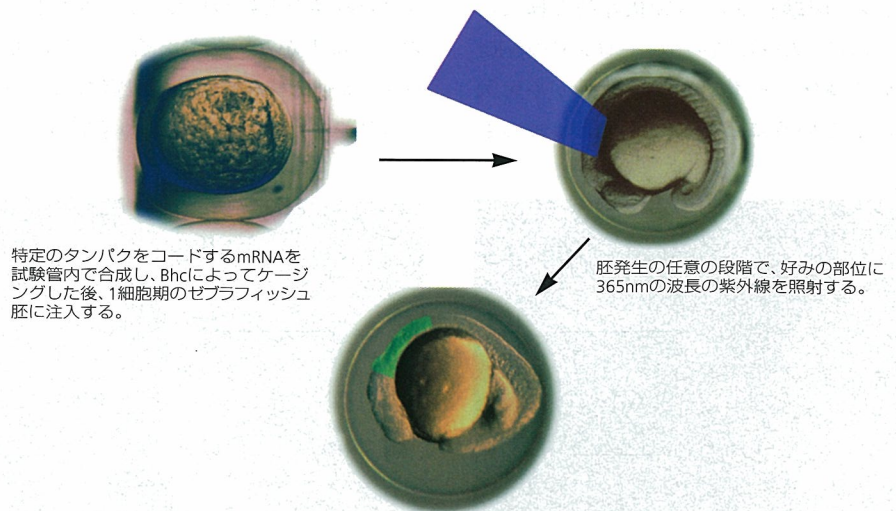
多く持つ。研究チームでは、熱帯魚の一種であるゼブラフィッシュを用い、脊椎動物の発生メカニズムを探っている。このゼブラフィッシュの遺伝子の機能を解明することは、ヒトの遺伝子研究にも大いに役立つ。ゼブラフィッシュが実験動物として優れている点は、受精卵が胚になって、ほぼ魚ができあがる60時間のほとんどの期間で体が透明なため、顕微鏡を使うことで、体の発生・分化過程をつぶさに観察できることである。

研究チームは、有機化合物である「6-Bromo-4-diazomethyl-7-hydroxycoumarin (Bhc-ジアゾ)」が、DNAとRNAに結合し、特定波長の光線を短時間照射するだけで再び遊離することを発見した。試験管内で合成されたmRNAにこの分子を複数個結合させた後、ゼブラフィッシュの受精卵に注入すると、このRNAからのタンパク質の合成が抑えられることがわかった。さらに、ゼブラフィッシュの透明な発生途上の胚に、この分子の遊離に適した紫外線（波長365nm）を照射すると、照射を受けた部分のみでmRNAの活性が回復し、mRNAが

翻訳され、タンパク質が合成されることを確認した。

本技術を用いて、標識タンパクであるGFPやβガラクトシダーゼ、脳の特定の部分（中脳）の発生を制御する物質の発現のタイミングと場所を完全に制御できることを確認した。この新しい手法の優れている点は、働き（機能）を止めた遺伝子を受精卵に導入し、胚になった段階で好きな時に、好きな点で遺伝子を働かせることができることである。研究チームではさらに、使用する顕微鏡の光学系を改良することによって、最終的には1細胞だけで任意の遺伝子の発現を、思い通りに制御することを目指している。

本手法によって、生理機能が不明の新規の遺伝子が何をしているのかを、この遺伝子が本来発現するはずでない体の部分で発現させ、その影響を調べることで知ることができるようになる。本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Genetics』8月号で発表された。



光線があたったところだけで特定のタンパクの合成が開始される。



# 発生過程における脳形成の一端を解明

## 大脳スライス培養で神経幹細胞分裂の瞬間をとらえた

(2001年9月13日、文部科学省においてプレスリリース)



当研究所は、発生過程の脳における神経幹細胞と“脳の組立(形成)”との関係を明らかにした。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小川正晴チームリーダー、宮田卓樹研究者らのグループによる研究成果。本研究では、独自の培養法を用い、生体内の脳組織の立体構造を破壊することなく、神経幹細胞の変化を観察することに世界で初めて成功した。その結果、“神経幹細胞は長い突起を持っており、その突起は神経幹細胞の分裂の瞬間にも残ったままである”、“神経幹細胞の突起は、分裂によって生み出されたニューロンに直接、受け継がれ、ニューロンの移動のために活用されている”ことがわかった。本成果は、神経幹細胞が細胞を生み出すだけでなく、層状に形作られる脳の形成に深く関わっていることを示すものである。さらに、本研究を進めることによって、外傷などで失った脳組織の再生医療の基盤となることが期待される。

●  
神経幹細胞は、分裂してニューロンを生み出すことのできる細胞。私たちの脳が形成される途中の胎生期には、この神経幹細胞から多くのニューロンが生み出されると考えられる。生み出されたニューロンは、その時期や場所により、特定の位置にまで移動し、最終的に大脳ではいくつかの層を形成し、大脳皮質を形作ることが知られていた。これまで発生期の脳の“組み立て”に関しては、“ニューロンの移動”という視点から研究が行われている。

●  
今回、研究チームでは、独自に開発した新しい培養法を用いた。新培養法は、発生途中におけるマウス大脳中の神経幹細胞の細胞膜を赤い蛍光色素(DiI\*)で標識し、

この大脳から作ったスライスをそのまま培養して観察するというもの。この方法により大脳の中の様子をそのまま断面視することが可能となり、神経幹細胞がどのように分裂するのかを詳細に観察、記録することができた。さらに、分裂によって生じた細胞がどういった種類の細胞であるかを特異的タンパク質の発現に基づいて調べた。

●  
今回、得られた研究成果は、以下の通り。いずれも従来の発生学の教科書を書き変える、新たな発見である。

### ①「神経幹細胞は長い突起を持ったまま分裂する」

過去30年間、分裂の瞬間の細胞は丸く、どんな突起も持っていないと信じられてきたが、神経幹細胞の分裂をつぶさに観察した結果、長い突起がそのまま残って分裂することが明らかになった(下図)。残った突起は必ず、細胞分裂によって生み出された2つの細胞のうちのどちらか片方に直接受け継がれる。

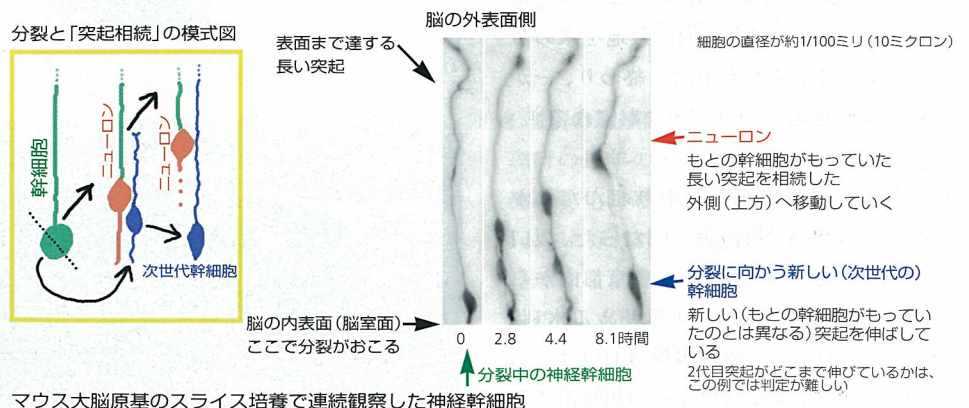
### ②「神経幹細胞からニューロンへ突起が“相続”される」

ニューロン1個と幹細胞1個を生み出すような分裂においては、突起はニューロン

に受け継がれる。このニューロンは、(親であるところの)神経幹細胞からもらい受け、今や自分自身のものとなった長い突起を利用して(まるでロープをたぐり寄せるように)移動していく。この発見は、ニューロンの移動法としてまったく新規なメカニズムを示している。

●  
本研究によって、中枢神経系の再生をめざす歩みの中で、培養皿の中で神経幹細胞を増やし、ニューロンを作らせることへの手がかりをつかむことができた。今後は、外傷、変性疾患などで欠損した脳や網膜を補うことを念頭においた“細胞工場”や移植法の延長線上として、細胞の持つフレキシビリティを生かしながら、生体本来の組織をまねた“人工的組織”を立体的・3次元的に作り出していく方法を模索する必要がある。そのためには、培養技術をさらに高めると同時に、本研究で得られたような、神経幹細胞や他の細胞における“かたちと機能のつながり”に関する基礎的な情報を、生体の中から徹底的に収集することがますます重要になる。

●  
本研究成果は、米国の科学雑誌『Neuron』(9月13日発行)で発表された。





# 新たな研究拠点を求めて

## 大和研究所(和光本所)開所

埼玉県北足立郡大和町(現・和光市)。そこには米軍から返還された広大な荒野が横たわっていた。1958年(昭和33年)10月に特殊法人として再発足した理研は、駒込の老朽化していた研究施設を更新するとともに、研究者にとって理想の研究所を建設するために新たな研究拠点を求める。その候補地として白羽の矢が立ったのが、戦前には陸軍予科士官学校として、戦後には米国の進駐軍駐留地“キャンプドレイク”として使われていたこの土地だった。現在、わが国の基礎および応用科学を推進する理化学研究所のメインキャンパスとして発展を遂げた大和研究所(現・和光本所)建設プロジェクトについて、記念史料室に残されている史料などからひもときたい(敬称略)。

● 特殊法人として再スタートした理化学研究所にとって、最初に取り組みなくてはならない仕事のひとつが研究環境の整備だった。駒込の研究施設は老朽化しており、新たに多くの研究を行うには手狭なうえ、数次にわたる理研改革によって土地や建物はすでに理研の所有物ではなくなっていたのだ。このような状況下の中で、長岡治男(初代理事長)ら経営陣は、移転したうえで研究環境を近代化することが近道と考えた。当初、東京都内に敷地を求めることにしたが、それも不調に終わり、一から移転地の選定をやり直すことになる。

● 理研移転に骨身を削って取り組んだのが当時の副理事長、坂口謹一郎だった。坂口らは、移転地の条件として“東京都内からの交通の便”、“研究用に十分使える水利”を挙げる。さらに、敷地規模は10万坪(約33万平方メートル)、政府からの現物出資を

求めるため国有地であることが必要だった。これらの要件を満たす場所は進駐軍の接收地しかなく、東京近郊の米軍接收地15カ所を検討した結果、第1候補地として埼玉県北足立郡朝霞町(現・朝霞市)のキャンプドレイク中の“ネズパーク付近”、第2候補地として大和町の同キャンプ中の“モモテハイツ北辺”があがった。そして1959年(昭和34年)11月、大蔵大臣に嘆願書を提出する。

● 候補地が決まったことで長岡や坂口は、財政当局など関係機関を東奔西走。坂口の息子、健二は「家の中にあふれかえっていた日本酒\*が、手土産として持ち出され、ひとつもなくなってしまった」と振り返る。折しも東京オリンピックを控え、第2候補地のモモテ地区は選手村の候補地として接收を解除。ところが、現実には同じく接收を解除された東京・代々木のワシントンハイツ(現・代々木公園)が選手村として活用された。当時、理事長らを補佐した田中武雄(移転建設臨時事務室長)は、「米軍はサイクロトロンを破壊したことなどに対する償いの気持ちもあり、また理研再建への熱情に対する同情もあって、理研のためオリンピックを機としてこの土地(モモテ地区)を解除

※坂口副理事長は“酒の博士”として名を馳せており、研究を通して全国の酒造会社よりたくさんの日本酒が集まっていた。  
写真1: 地鎮祭における長岡理事長の玉串奉奠(1963年8月)  
写真2: 建設の進む大和研究所(1965年頃)

執筆・文責: 嶋田庸嗣(広報室)



したのではないかと」と書き残している。

● 1963年(昭和38年)3月31日、正式に政府から大和町所在の国有地、約22万4千平方メートルの土地が現物出資された。それに先立ち、新研究所の中核施設となるサイクロトロン施設の建設が始まった。当時の様子を元永昭七(サイクロトロン研究室)は「一面の草原で、ひとつ小さな祠が今あるレーザー棟の脇のあたりにあった」と語る。1967年(昭和42年)3月24日には開所披露式典を挙げる。式典には当時、日本学術会議会長を務めていた朝永振一郎も駆けつける。長岡から理事長のバトンを受けた赤堀四郎は、「本研究所が日本の科学技術施策の一環として極めて重要な使命を有することは疑うべくもありません」と力強くあいさつし、新研究拠点の門出を祝った。

● 現在、理研は目覚ましい発展を遂げ、脳科学総合研究センターやRIビームファクトリー、産官の連携を図るサイエンスタウンなど和光本所の拡充が進んでいる。理想の研究環境を求め、多くの人たちが尽力して獲得した和光の地に、今日の理研が築かれていることを忘れてはならない。







**新任研究員、新グループディレクター、  
新チームリーダー紹介**

新しく就任した、新任研究員等を紹介します。  
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

<主任研究員>



**理論物理学研究室**  
川台 光  
①1955年5月2日 ②大阪府  
③東京大学大学院理学研究科 ④コーネル大学助教授、東京大学理学部助教授、高エネルギー物理学研究所教授、京都大学大学院理学研究科教授 ⑤素粒子論、

場の理論、弦理論、量子重力、場の理論の応用 ⑥自己共栄 ⑦たまに歩く

<フロンティア研究システム  
単量子操作研究グループ チームリーダー>



**量子現象観測技術研究チーム**  
外村 彰  
グループディレクター兼務  
①1942年4月25日 ②東京都 ③東京大学物理学科 ④(株)日立製作所 ⑤電子線物理学 ⑦温泉めぐり



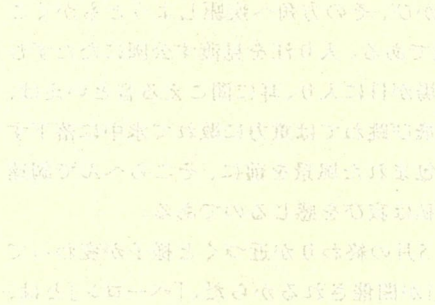
**デジタル・マテリアル研究チーム**  
Franco Nori  
①1959年5月7日 ②カラカス(ベネズエラ)、米国籍 ③イリノイ大学Ph.D. ④カリフォルニア大学ポスドク、ミシガン大学助教授、同準教授(1995~) ⑤計算物理学、

複雑系、凝縮系物理学 ⑥生を全うされんことを(ジョン・スウィフト) ⑦水泳、ランニング、読書



**巨視的量子コヒーレンス研究チーム**  
蔡 兆申  
①1952年2月8日 ②台北、台湾 ③ニューヨーク州立大学ストーニーブルック校Ph.D. ④NEC基礎研究所 ⑤ジョセフソン効果、単一電子トンネル効果等 ⑥十分な競争が科学を進化させ、十分な科学が文明を磨く

⑦建築設計



**量子ナノ磁性研究チーム**

大谷 義近  
①1960年12月17日 ②東京都 ③慶應義塾大学大学院理工学研究科物理学専攻博士課程 ④アイルランドトリニティーカレッジ、フランスCNRS-LLN、慶應義塾大学理工学部物理学助手、東北大学工学研究科材料物性学専攻助教授 ⑤ナノスケール磁性体中の磁壁ダイナミクス、スピン依存磁気伝導特性 ⑥好奇心、和して動ぜず ⑦スキー、トレッキング



<遺伝子多型研究センター チームリーダー>

**糖尿病性腎症関連遺伝子研究チーム**  
前田 士郎  
①1960年3月12日 ②大阪府 ③滋賀医科大学大学院医学研究科 ④滋賀医科大学内科学第3講座文部教官助手 ⑤糖尿病性腎症の発症進展機序の解明 ⑥信念と誠意 ⑦旅行、スポーツ鑑賞、ゴルフ

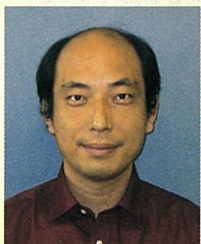
<ゲノム科学総合研究センター タンパク質  
発現・解析高度化施設 チームリーダー>



**タンパク質合成技術高度化チーム**  
平尾 一郎  
①1956年1月28日 ②静岡県 ③東京工業大学理工学研究科博士課程 ④東京大学、東京薬科大学、インディアナ大学 ⑤核酸の生化学と生物有機化学 ⑥誠実 ⑦クラシックギター



**肥満関連遺伝子研究チーム**  
堀田 紀久子  
①1964年9月5日 ②大阪府 ③大阪大学大学院医学系研究科博士課程 ④メリーランド大学、大阪大学 ⑤肥満・肥満症の発症機構の解明 ⑥継続は力なり ⑦旅行



**NMR解析技術高度化チーム**  
山崎 俊夫  
①1962年3月5日 ②富山県 ③東京大学大学院工学系研究科博士前期課程 ④日本電子(株)、トロント大学、大阪大学蛋白質研究所助手、同助教授 ⑤生体高分

子のためのNMR方法開発 ⑥Imagine、思考実験 ⑦眠ること、歩くこと、本当の実験



**薬剤応答性関連遺伝子研究チーム**  
茶山 一彰  
①1955年10月12日 ⑤鳥取県 ③広島大学医学部医学科 ④虎の門病院消化器科、広島大学内科学第一講座 ⑤消化器病の薬物治療 ⑥不言実行 ⑦スポーツ

**理研の組織変更**

理研の近年の研究分野の多様化、研究環境の変化に対応して、組織変更が2001年10月に行われ、横浜研究所研究推進部に経理課を新設しました。また、和光本所に新しい分野として理論物理学研究室を設置しました。



休日の早朝などに、ふと相生湾の風景が目に見え、その方角へ疾駆しようともかくことがある。私の住み処と相生湾とは、目と鼻の先である。入り江を見渡す公園にたたずむと、彼岸には緑の山々や造船所のアセンブリー工場が目に入り、耳に聞こえる音といえば、ときおり国道250号線を通るクルマの音と、飛び跳ねては重力に敗れて水中に落下するオサカナ(ボラ)のボトンという音のみ。静寂に包まれた風景を前に、そこらへんで調達してきたコーヒーを飲みつつ、くつろぐときに、私は寂びを感じるのである。

このように1年の大半は静かな相生の街だが、5月の終わりが近づくと様子が変わってくる。例年5月の最終日曜日に「相生ペーロン祭」が開催されるからだ。「ペーロン」とは、漕手28人が銅鑼と太鼓のリズムと艇長の指揮に合わせて力漕するフネのことである。相生では、4月になると海の方角から本番に備えて練習をするグループの太鼓の音が聞こえ始め、5月になれば市内の大型店や商店街のアーケードで、軽快な「ペーロン音頭」の大音響が流れ始める。昨年春に相生に移り住んで間もなくこの光景を目の当たりにした私は、相生の独自の文化に心地よいカルチャーショックを受けたものである。

ここで話をそらす、私にはフネに関してあまり良い思い出がない。幼い頃、海水浴に行ったとき、ゴムボートではしゃいだ末に転覆し、ゆらゆら泳ぐオサカナを天地逆に見たり、中学生の頃にヨットで、風向きが変わったせいで高速回転してきた帆の金属部分に頭を強打したり、大学生の頃、福井県の小浜に行った際、途中の山道の七曲りによるクルマ酔いでクルーザーに乗ってさらに酔ったりと、フネにまつわるオマヌケな思い出がいくつもある。それだけに、フネの一種であるペーロンに実際に乗ってみるまでは、一抹の不安を抱えていた。

ペーロン競漕には、SPring-8からは例年、理化学研究所、日本原子力研究所、高輝度光科学研究センターの3法人の研究者、事務方の混成による「本気チーム(正式名称:SPring-8号)」と「適当チーム(正式名称:じゃすり光号)」の2チームが出場する。昨年に続いて今年も3法人の中でおそらく最年少の私は、当然のごとく駆り出されることとなった。しかも前述のとおり、フネに乗ると水を離れたオサカナのように陸上での感覚を失う私が、2年続けて本気チームの漕手としての参加である。

お揃いの黒のTシャツを着用し、SPring-8マーク入りのハチマキを結んで、櫂を手にいざフネへ。漕ぎ出たすぐにパチャーと横波(瀬戸内の淡い塩味)を受け、私を含む左舷の漕手の左半身は一斉にびしょ濡れになり、意気消沈しそうになったが、気を取り直してスタートを待つ。そして、スタートの合図とともに、ハイピッチの「ドン、デン、ジャン」のリズムに合わせて、4艇のペーロンが一斉に漕ぎ出した。西田哲学風に表現すれば、「<sup>こゝろ</sup>毫も思慮分別を加えざる主客未分の状態」で櫂を漕ぐが、夢中で漕いでも次第に体力がつかなくなり、折り返し地点ですでに周りのペースに合わせるのに精一杯というザマであった。レース後半では、見た目より貢献していなかったかもしれない。この場を借りて御詫びしたい。

レース直後の様子を撮った写真を見ると、全員が一樣にこの世の終わりのような顔をしていた。しかし、あらゆるスポーツと同じで、本気でカラダを動かしたあとの高い満足感を得ることができた。今年の本気チームの順位は、同じ組の4艇中2位(警備会社の強靱な男どもにはかなわない)、タイムも昨年の3分41秒90に対して3分39秒61とのこと。自分の御陰とは言わないが、かなり上出来だったように思う。もっとも、観ていた人からは、不本意にも「漕いでるの見てたけど、バラバラだったね」と言われてしまったのだが。

またこの日、神戸から観戦に来ていた知り合いは、「ペーロンに出たいし、来年の5月だけでいいんで、理研で雇ってもらえないですか?」と言っていた。傍らから見る分には愉快地漕いでいるように見え、参加すると疲れるけど、やっぱり傍観するより全然楽しいというペーロン。皆さんも、来年は御観戦あるいは相生に居を移されて御参加になってはいかが?

播磨研究所 研究推進部●西村勇人



写真1: 筆者(右端のメガネとカメラバッグの男)  
写真2: 本気チームの力漕

## 理研ニュース

# 11

No.245: November 2001

発行日——平成13年11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

「理研ニュース」はホームページにも掲載されています。

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。