

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

No.251: May 2002

5



研究最前線 ②

- 脳の高次機能に迫る

SPOT NEWS ⑤

- 新しい有機金属化合物の合成に世界で初めて成功
—合成不可能と考えられていた三重結合を持つ5員環化合物—
- 植物の乾燥ストレス耐性が向上する新しい技術を開発
- 分子を動かす新しい制御方法を開発
—分子コンピューティングを切り拓く分子スイッチの実現へ—

特集 ⑧

- タンパク質構造解析の大量・高速化を目指して
—播磨研究所ハイスループットファクトリー—

記念史料室から ⑩

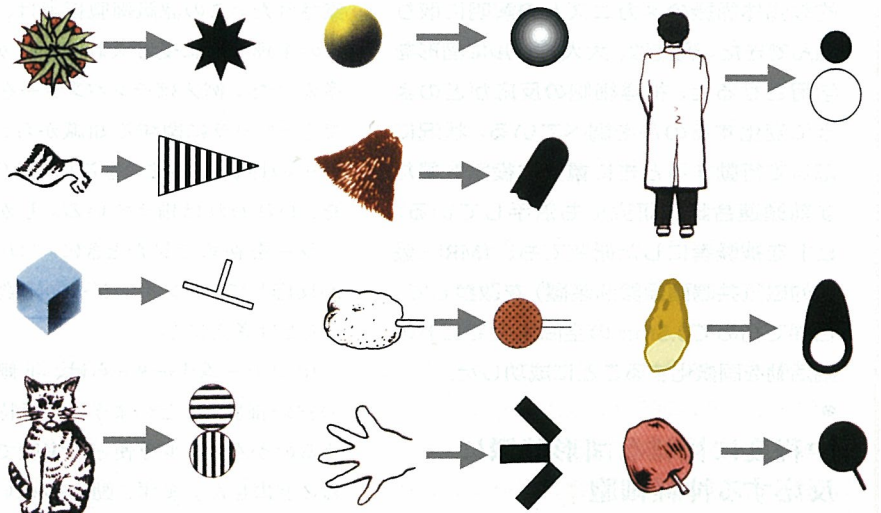
- 大河内正敏 —理研とともに歩んだ人生—
—大河内正敏没後50年記念 理研ギャラリー特別展—

TOPICS ⑪

- 新基盤研究部長、新任研究員等の紹介

原酒 ⑫

- 車から進化へ
—エンジニア志望が生物学者へ転向して数十年—



(上) 下側頭葉皮質の神経細胞が反応した図形特徴
「脳の高次機能に迫る」から

(下) 自動結晶化観察ロボットシステム「TERA」で作った
結晶の顕微鏡写真
「タンパク質構造解析の大量・高速化を目指して
—播磨研究所ハイスループットファクトリー—」から



脳の高次機能に迫る

脳科学総合研究センター 認知機能表現研究チーム
チームリーダー 田中啓治

われわれは、認識や思考、記憶、情動など脳の高次機能により、状況に応じて行動したり、経験から学習して行動を進歩させることができる。田中チームリーダーらは、脳の高次機能の中でも、サルやヒトを含めた霊長類で非常に発達した、視覚的な物体認識のメカニズムの解明に取り組んできた。現在は、大人のサルに図形を学習させると、神経細胞の反応がどのように変化するかを調べている。状況に応じて行動するとき重要な役割を果たす前頭連合野の研究にも着手している。ヒトを被験者にした研究でも、fMRI（機能的磁気共鳴画像診断装置）を改良して、世界で初めて0.5mmの空間精度でヒトの脳活動を画像化することに成功した。

● 中程度に複雑な図形特徴に反応する神経細胞

われわれの脳は、視覚情報をどのように処理しているのだろうか。目の網膜でとらえられた視覚情報は、視床で中継され、後頭葉の第一次視覚野に伝わる。第一次視覚野では形や色、動き、立体視に関する基本的な情報が検出され、大きく分けると2つの経路に沿って情報が伝えられていく(図①)。1つは第一次視覚野から頭頂葉への経路で、「背側視覚路」と呼ばれる。この経路では物体の空間的な位置関係の認識が行われ、例えば物をつかんだり、飛んできたボールをよけるなど、自分の行動をコントロールするための情報が作られる。もう1つの経路は、下側頭葉皮質に向かう「腹側視覚路」であり、顔を識別するなど、見たものが何かを認識するための情報処理が行われる。

1981年、サルの下側頭葉皮質において、

顔を見ているときにだけ反応する神経細胞、「顔細胞」が発見された。顔細胞があるのなら、例えばゴリラに対応した“ゴリラ細胞”など、物体ごとに反応する独自の神経細胞群があり、その活動により物体認識を実現するという「認識細胞仮説」が提案された。この認識細胞仮説は、当時かなりの生理学者に受け入れられたが、反論も多かった。例えばチンパンジーを初めて見ても、ゴリラに関する知識から、チンパンジーの性質を類推できる「一般化」の能力を、われわれは備えている。しかしチンパンジーを初めて見たときに、“ゴリラ細胞”が反応して、チンパンジーの性質を類推できるとは考えにくい。

田中チームリーダーらは、下側頭葉皮質の神経細胞が、どのような図形特徴に反応するかを、サルを使った実験で調べてみることにした。まず、動物のぬいぐるみや植物の立体模型など100個ほどの様々な物体像をサルに見せて、計測した1個の神経細胞が最も強く反応した物体の像を、コンピュータのメモリに記録する。次にその像を単純化していき、反応のなくなる最も単純な図形特徴は何かを調べた。すると例えば、パイナップルに反応した細胞は、パイナップルの葉による星形に反応していた(図②左上)。

「下側頭葉皮質の神経細胞は、物体像に

含まれる図形特徴の1つに反応していたのです。具体的な物体の概念を指定するほど複雑ではなく、単なる輪郭や色ほど単純でもない“中程度に複雑な”図形特徴です。そのような神経細胞が数個から十数個組み合わせ合わせて、物体像全体の認識が可能となるのです。ただし顔細胞は確かにありました。これは個体識別の必要性など顔が持つ情報の特殊性を考えると、不思議ではありません」

中程度に複雑な図形特徴の組み合わせによる物体認識は、一般化を可能にする。例えば、初めてチンパンジーの像を見ても、ゴリラに反応する神経細胞の多くが反応するだろう。そしてチンパンジーはゴリラによく似た特徴があると推測できる。一方、反応する細胞の違いから物体像どうしの微妙な差を知ることができる。

● 学習によって変化する物体認識

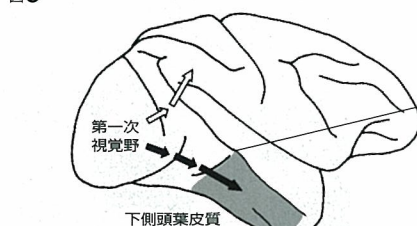
田中チームリーダーらは、下側頭葉皮質において似たような図形特徴に反応する神経細胞が5万～10万個集まってコラムという柱状の構造を形成していることを見いだした(図③)。連合野では初めてのコラム構造の発見である。

「コラムの大きさは皮質表面で0.5mm×0.5mmです。下側頭葉皮質には1000個ほ



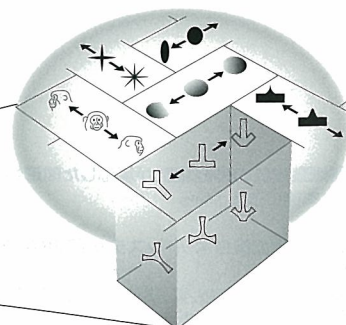
田中チームリーダー

図①



⇨ 背側視覚路
⇨ 腹側視覚路

図③



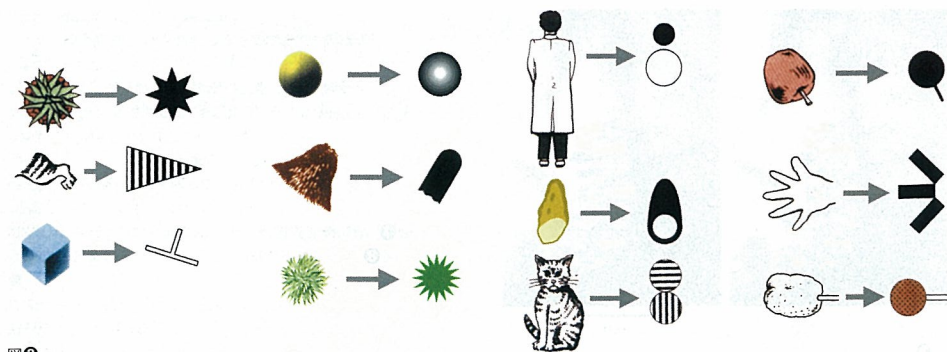
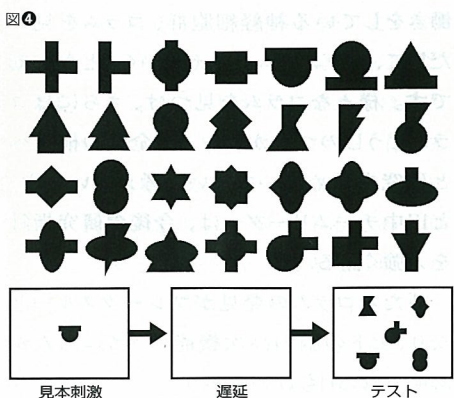


図2

どのコラムがあります。ただし1000個のコラムが、それぞれまったく違う図形特徴に反応しているわけではなく、関連する図形特徴が10個ほどのコラムに繰り返し表現されていました。まったく独立に表現されている図形特徴のカテゴリーの数はおそらく100~200個ほどです。これで世の中にある図形特徴をすべてカバーすることは難しいように思えます。考えられる解決法は、「学習」です」

そこで研究チームでは、学習によって大人のサルの下側頭葉皮質の反応が、どのように変化するかを調べることにした。図4にある28個の図形からランダムに選ばれた1つの図形が見本刺激として表示される。サルがスクリーンに触ると図形が消える。16秒間の遅延時間の後に、別の4個の図形と共に見本刺激の図形が再び表示される。計5個の図形の中で、見本刺激の図形に触ると正解で、ジュースがもらえる。サルはのどが渇くとジュースが欲しくて、図形学習装置を使う。サルは毎日約500回、2~3時間かけて学習した。

数ヶ月間学習した2頭のサルに、先の実験で使用した100個ほどの様々な物体像と、学習に使用した28個の図形を見せて、下側頭葉皮質の神経細胞の反応を調べた。



すると計測した約130個の神経細胞のうち25%ほどが、訓練した図形のどれか1つに最も強く反応した。一方、訓練していない3頭のサルで同じ計測をすると、たまたま28個のどれか1つに最も強く反応した細胞は、5%にしかすぎなかった。

「大人のサルでも、学習により神経細胞の反応が変化したのです。現在私たちは、さらに細かい図形特徴の弁別を、サルに学習させています。すると学習により、特定の図形特徴にだけ鋭く反応する、選択性が高い神経細胞ができていくというデータが出始めています。今後、学習がコラム構造に及ぼす影響を調べていこうと考えています」

● ルールを記憶する細胞

● 物体を見たとき、物体像に含まれる図形特徴に対応して下側頭葉皮質の神経細胞が反応する。個々の反応は海馬や基底核、前頭連合野など脳内の他の領域に伝えられ、そこで個々の反応が目的に応じて結合され、利用される。前頭連合野は、側頭葉や頭頂葉からの情報や知識を利用して、そのときの状況の中で最も適切な行動を決める領域である。

研究チームでは、前頭連合野における

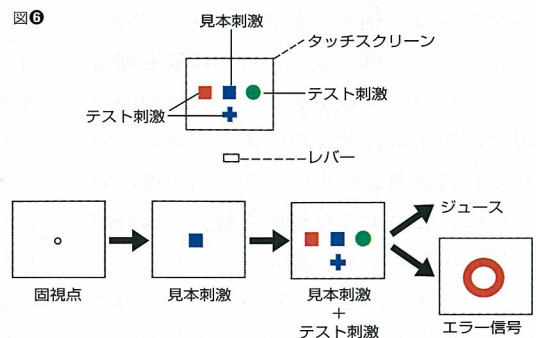


図1: サルの大脳皮質における視覚路
 図2: 下側頭葉皮質の神経細胞が反応した図形特徴
 図3: 下側頭葉皮質のコラム構造
 図4: サルに対する図形学習の実験方法
 図5: ウィスコンシン・カード分類テスト
 図6: サルに対するウィスコンシン・カード分類テストの実験方法

脳の高次機能を探る研究にも取り組み始めている。図5は「ウィスコンシン・カード分類テスト」という前頭連合野に障害がある患者の臨床検査でよく使われている作業課題である。患者は束からカードを1枚引き、並べられた4枚のカードの下に分類していく。分類ルールはシンボルの色・形・数の3種類のうちのどれかである。例えば数のルールであれば、引いたカードをシンボルの数が同じカードの下に置けば正解である。ただし医師は分類ルールを説明せず、結果が正解か間違いかだけを告げる。分類ルールは、しばらくの間は一定だが、正解が続くと切り替わる。

「数のルールで間違いと言われたら、色か形ルールで分類すればよいわけです。普通の正常な大人では2回以下で正解できます。しかし前頭連合野に障害がある患者さんでは格段に難しくなります。患者さんも1回目の分類ルールを発見することは、それほど難しくありません。しかし次に分類ルールが切り替わり間違いと言われると、前の分類ルールに固執して、間違いと分かっているながらも、間違い続けます」

研究チームでは、このテストをサルに行っている。図6のようにタッチスクリーンの下にレバーがあり、レバーを押すと固視点



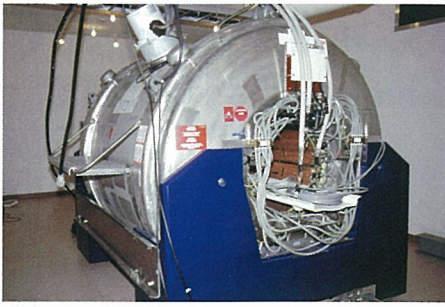


図7

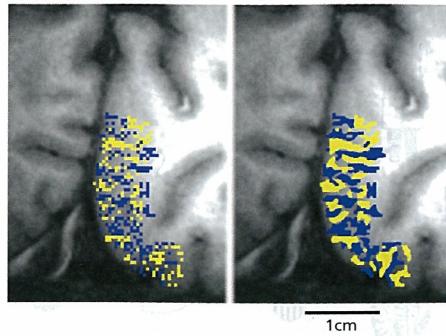


図8

※磁気共鳴信号と血流量の変化
 神経細胞が活動すると、消費された酸素を補うため、
 細動脈から酸化ヘモグロビンを含んだ血液が毛細血管に
 流れ込み、還元ヘモグロビンが「洗い流される」。
 酸化ヘモグロビンには磁性がほとんどないが、
 還元ヘモグロビンには磁性がある。
 血流量の増加による還元ヘモグロビンの減少は、
 周りの水分子中の水素原子核（陽子）が発する
 磁気共鳴信号を強めることになる。

図7：認知機能表現研究チームで開発中の4テスラのfMRI
 図8：4テスラのfMRIで計測したヒトの眼優位性コラム

監修：脳科学総合研究センター
 認知機能表現研究チーム
 チームリーダー 田中啓治

が出る。次に見本刺激のシンボルだけが表示され、1秒経つと見本刺激の左右と下にテスト刺激のシンボルが3個加わる。図6の画面の場合、色のルールだったら同じ青色の下のシンボルをタッチすれば正解でジュースがもらえ、間違うとエラー信号が表示される。正解を続けると分類ルールが切り替わる。

「2頭のサルにテストを行いながら、前頭連合野の神経細胞の活動を記録しました。するとサルが形ルールを用いているときに強く反応する細胞と、色のルールを用いているときに強く反応する細胞がありました。これは具体的な1つ1つの色や形についての記憶ではなく、ルールに関する作業記憶（ワーキングメモリ）です」

さらに色のルールで間違えたときに強く反応する細胞や、形のルールで間違えたときに強く反応した細胞もあった。反対に色のルールで正解したときに強く反応する細胞、形のルールでの成功に強く反応する細胞も存在した。

「このテストを行う上で重要なことは、まずルールを意識して覚えること。そして成功や失敗という結果に適切に反応して、次の行動を導くことです。これらの重要な要素に対応する神経細胞群がサルの前頭連合野で見つかったわけです。このテストは、困難な状況があったとき、どう情報を集めてきて、自分に最も利益がある行動をとるかという、一種の問題解決に関する行動課題です。今後いろいろな行動課題をサルに与え、問題解決のために、どのような機能を持った神経細胞群が存在するのか調べていく予定です。そして、状況に応じて適切な行動を導き出す高次機能のメカニズムに迫りたいと考えています」

● ヒトの脳のコラム活動が見えてきた

「われわれが本当に知りたいのは、ヒトの脳の高次機能です。それにはサルの実験で分かったことを、ヒトの脳で確かめることが必要です。また、高度な言語機能など人間にしかない高次機能は、ヒトでしか調べようがありません」

しかしヒトの脳活動を調べるには、脳に障害を受けた患者の症状を調べるなど、極めて限られた手段しかなかった。

だが近年、何も害を与えないで頭皮の外から脳活動を計測する非侵襲的な方法が開発されてきた。現在の非侵襲的な計測装置で最も高い空間分解能が得られる装置はfMRIである。

fMRIは、高い磁場をかけて磁気共鳴信号を発生させ、神経細胞の活動に伴う局所的な血流量の変化をとらえることで、その領域での神経細胞の平均的な活動レベルを間接的に測る装置である。*

しかしfMRIでも、従来の空間分解能は5mm程度だった。これでは各領域の機能は分かるが、その機能を実現しているメカニズムまでは解明できない。

そこで研究チームでは、脳活動をコラムレベルで見えるために、従来の装置の2.5倍の磁場を発生できる4テスラのfMRI(図7)を導入して磁気共鳴信号を強め、様々な改良を重ねて0.5mmの空間分解能を目指した。

そしてついに、後頭葉の第一次視覚野にある眼優位性コラムを見ることに成功した。眼優位性コラムは、左目から主に入力を受ける左目コラムと、右目から主に入力を受ける右目コラムが交互に並び、縞模様状の構造を持つことが、サル第一次視覚

野で確認されている。

図8が4テスラのfMRIでの計測結果である。黄色は、左目を刺激しているときのほうが、右目を刺激しているときより反応が強かった領域。青色はその逆である。

「これはヒトのコラムをとらえた世界で初めての例です。しかし今回計測した後頭葉に比べて、前頭葉や側頭葉などでは磁気共鳴信号が小さい傾向があります。われわれは、fMRIの改良で考えられる方法のうち半分程度を試みた段階です。さらに改良を重ねて、近い将来に側頭葉でもコラムを見たいと考えています」

ただし非侵襲的なヒトの脳活動の計測が進歩して、サルなどの動物の実験は不要になるかという、それはまったくの誤解だと田中チームリーダーは断言する。

「非侵襲的なヒトの脳活動の計測では、われわれが悪戦苦闘して、ようやく後頭葉のコラムを見たという段階です。今後も、神経細胞レベルで様々な領域の計測が可能になるサルの実験を先行させないことには、脳の解明は決して進みません」

ただし神経細胞レベルの計測といっても、大脳だけでも100億個を超える神経細胞があるので、1つ1つの神経細胞をすべて調べていくわけにはいかない。

「ある高次機能を実現する上で、重要な働きをしている神経細胞群、コラムを見いだして、メカニズムを考えていくことが有効です。様々なコラムを見つけ、さらにはコラムどうしのつながりや、脳全体の構造へと研究を進めていきたいと考えています」と田中チームリーダーは、今後の研究指針を力強く語る。

新たなコラムの発見がブレイクスルーとなり、ヒトの脳の高次機能のメカニズムが解明される日も近いだろう。

新しい有機金属化合物の合成に 世界で初めて成功

合成不可能と考えられていた三重結合を持つ5員環化合物

(2002年1月25日、文部科学省においてプレスリリース)

※単離
混合物や溶液などでなく、
純粋な物質として安定に取り出すこと。

監修：化学分析室
前任研究員 鈴木教之(元 有機金属化学研究室)

当研究所は、新しい有機金属化合物を世界で初めて合成することに成功した。理研有機金属化学研究室内の鈴木教之先生研究員、西浦正芳基礎科学特別研究員らによる研究成果。地球には70種を越す金属元素が存在し、それぞれ異なる化学的特性を持っている。炭素原子を中心とする有機化合物とこれらの金属を複合させると、新しい機能を持つ化合物が創製される。同研究室では、二重結合が3つ並んだ構造を持つ「ブタトリエン」の簡便な合成法を開発しており、この「ブタトリエン」と遷移金属錯体である「低原子価ジルコニウム」を反応させたところ、今まで安定に取り出すことが不可能と考えられていた三重結合を持つ5員環のアルキル金属化合物が生成された。新しい有機金属化合物は非常に安定であると共に、X線による結晶構造解析の結果、扇形の5角形分子であることが分かった。本化合物を用いることによって、今まででは考えつかなかった新しい分子化合物の創製や、新材料の開発が行われるものと期待される。

有機化学の研究分野においては、“不安定な化合物や、合成が困難と考えられている分子をいかにして合成するか”という課題に多くの化学者が挑戦し続けている。環状構造の有機化合物で“炭素-炭素”三重結合を有する「環状アルキン」はそういった分子の1つ。「環状アルキン」は、本来4つの炭素原子が直線上に並ぶべき「アルキン構造」を用いて環を作るため、環を形作る原子数が少ないほど(員環数が小さい小員環ほど)不安定な分子となる。そのため合成が困難であるか、あるいは合成できても非常に不安定な寿命の短い

分子となり、安定に取り出すことができない。これまで合成・単離された炭化水素化合物では、7員環(7角形)の分子(シクロヘプテン)が最も小さいものである。

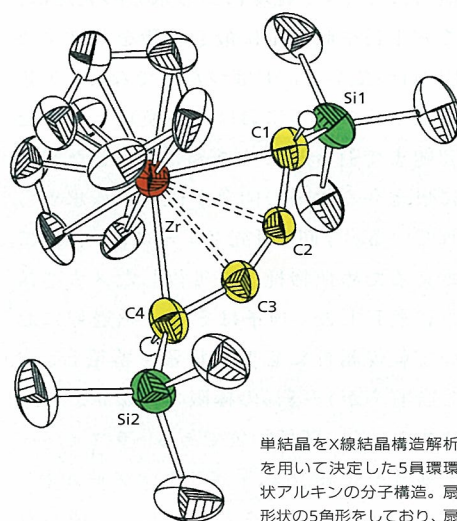
理研有機金属化学研究室内の1つの大きな成果に、二重結合が3つ並んだ構造を持つ「ブタトリエン」化合物の簡便な合成法の発見がある。この合成法は、ルテニウムという金属錯体の触媒を用いて、単純な分子からブタトリエンのみを容易に合成できる。それまで、「ブタトリエン」の合成においては、しばしば目的外の生成物が反応中に混ざるため、合成できる構造が限られていた。それゆえ、その性質はほとんど知られておらず、化学反応において特異な性質を示すことが期待されている。今回、この「ブタトリエン」を用いて遷移金属の反応を検討したところ非常に珍しい構造を持つ化合物が得られることが分かった。

実際には、ジルコニウム金属の化合物である「ビスシクロペンタジエニルジルコニウム塩化物」を還元して得られる低原子価錯体と、「1,4二置換ブタトリエン」を温和な条件(常温)で反応させることにより、遷移金属が環の中に取り入れられた5員環の環状アルキンが非常に安定な形で生成することを見いだした。また、この分子は安定に単離することができるため、X線結晶構造解析という手段によって分子の実際の形、結合の距離などの詳細を明らかにすることに成功。その結果、この分子は扇形のような5角形をしており、ジルコニウム金属が扇の要にあって、4つの炭素原子が扇の周囲を形作っていることが分かった。また炭素間の距離から、三

重結合を持つ分子であることも明らかになった。

有機化学の分野では、従来にない新しい形の分子を作り出すことが1つの目標であり、新しい分子の合成によって新しい機能の発見が期待される。今回、「ブタトリエン」という特異な分子を用いて、これまで不安定と思われていた形の分子を安定に合成・単離することに成功したことは、今後の分子設計の上で従来にない機能を発現する分子の合成を可能にするなどの新たな展開をもたらすものと考えられる。研究グループでは、さらにブタトリエン化合物を用いた新しい分子化合物の創製、ひいては新材料の開発に積極的に取り組んでいく予定。本研究は、米国の科学雑誌『Science』(1月25日号)に発表された。

5員環環状アルキン(1-ジルコナシクロ-3-ペンテン)の分子構造



単結晶をX線結晶構造解析を用いて決定した5員環環状アルキンの分子構造。扇形状の5角形をしており、扇の要にあたる部分にジルコニウム金属(Zr)が位置する。

植物の乾燥ストレス耐性が向上する 新しい技術を開発

(2002年2月26日、文部科学省においてプレスリリース)

当研究所は、オリゴ糖[※]の合成を制御する遺伝子を過剰発現させることにより、植物に乾燥ストレス耐性を付与させることに成功した。理研植物分子生物学研究室の篠崎一雄主任研究員、太治輝昭氏(ジュニア・リサーチ・アソシエイト)らによる成果。研究グループは、種子が乾燥する過程で蓄積する「ラフィノース属オリゴ糖」が、植物体においても乾燥耐性の獲得に重要であることを発見、このオリゴ糖の合成を制御する遺伝子を人為的に過剰発現させたシロイヌナズナは、乾燥耐性を持つことが分かった。このオリゴ糖合成遺伝子は、多くの高等植物で共通して存在しているため、本技術を農作物などへ応用することにより、半乾燥地での農耕地の拡大や砂漠地帯の緑化など、食糧問題・環境問題の解決に広く貢献すると期待される。また、ラフィノースの生産効率を高めることができるため、カロリーオフ甘味料や整腸剤としての産業応用につながると考えられる。

植物にとって、乾燥による水分の欠乏は、その生長や収穫量に最も影響を及ぼす要因の1つである。干ばつだけでなく、半乾燥地やその周辺における砂漠化といった問題まで引き起こすため、こうした環境に耐える植物の開発が従来から求められている。今回、研究グループは、乾燥に耐えるため植物種子が獲得したメカニズムに着目した。種子はその成熟過程において乾燥耐性に必要な物質を蓄積し、水分含有率が1~5%の極限の乾燥状態に適応する。その蓄積物質である「ラフィノース属オリゴ糖」は、「ガラクトキノール」という糖アルコールを基質として合成されるオリゴ糖で、それに属する「ラフィノース」

「スタキオース」などの糖は、種子の乾燥耐性の獲得に重要な役割を持つと考えられている。そこで研究グループでは、今までほとんど知られていなかった植物体におけるこのオリゴ糖の機能と、乾燥耐性との関係について研究を進めた。

本研究ではまず、シロイヌナズナに水ストレス(乾燥、塩[150mM NaCl]、低温[4℃])を与えた場合、植物体にも、ラフィノース属オリゴ糖が蓄積することを明らかにした。ストレスを与えない場合、葉では蓄積されず、乾燥種子だけに蓄積が見られることから、植物体の水ストレス耐性獲得にもこのオリゴ糖が関与する可能性が考えられる。そこでシロイヌナズナから、ラフィノース属オリゴ糖合成の鍵を握る「ガラクトキノール合成酵素(AtGolS: Arabidopsis thaliana Galactinol Synthase)」の遺伝子を単離。この遺伝子が本来よりもさらに発現が高くなった植物を遺伝子工学的に作製した。この植物と野生型の植物を水のない場所に移して自然乾燥を促したところ、野生型が完全

に枯死した時点でも、ラフィノース属オリゴ糖を過剰に蓄積していた植物は、すべて枯死することなく生存することが分かった。

今回用いたAtGolS遺伝子は、植物が本来持ち合わせている遺伝子であるため、本技術は従来の育種技術に近く、環境に配慮した技術であるといえる。将来は、水やりを忘れても枯れにくい園芸植物への応用につながるだけでなく、農作物への応用が実現すれば、半乾燥地での農耕地の拡大や干ばつによる収量低下の防止など安定した食糧生産や、乾燥地帯の緑化など地球環境の改善にも貢献することが期待される。また、農作物に健康食品としての価値を持たせたり、多量のラフィノースを効率的に取り出すことが可能となるなど、ラフィノースの特性を生かした新たな展開も考えられる。

本研究は味の素株式会社と共同で行われ、成果の詳細は英国の科学雑誌『Plant Journal』(2月号)で発表された。



野生型

AtGolS遺伝子過剰発現植物

14日間乾燥させた後に、再吸水させた。AtGolS遺伝子を過剰発現させた植物は回復するのに対して、野生型はすべて枯死した。

※オリゴ糖
単糖が2~6個つながった糖の総称。
「ラフィノース属オリゴ糖」には、3糖のラフィノースや、
4糖のスタキオースなどが属している。

監修: 植物分子生物学研究室
主任研究員 篠崎一雄

分子を動かす新しい制御方法を開発

分子コンピューティングを切り拓く分子スイッチの実現へ

(2002年3月15日、文部科学省においてプレスリリース)

※分子の振動モード間の非調和結合
複雑な分子の動きも、決まった数の
基準振動モード(normal mode)と呼ばれる動きの
組み合わせとしてとらえることができる。
各normal modeはそれぞれに
固有の振動エネルギーを持っている。
さらに各normal modeは独立で
互いに混じり合わない性質を持っている。
しかしながら弱い結合であっても
表面に吸着した場合には対称性が崩れ、
normal mode間に混じり合う現象が出てくる。
これを振動モード間の非調和結合と呼ぶ。

●
監修：表面化学研究室
先任研究員 米田忠弘

当研究所は、金属表面に吸着した分子の内部振動を励起することによって、分子が金属表面上を飛び移る現象が引き起こされることを世界で初めてとらえると共に、その物理機構を理論的に証明した。理研表面化学研究室の川合真紀主任研究員、米田忠弘先任研究員、金有洙基礎科学特別研究員および、ドイツ・Jülich研究所のB.N.J.パーソン博士、富山大学工学部上羽弘教授による研究成果。本研究では、走査トンネル顕微鏡を用いて、金属であるパラジウム(Pd)上に吸着させた一酸化炭素(CO)分子にトンネル電子を注入し、内部振動(CO伸縮振動)を励起させることによって、金属表面上を移動させることに成功した。さらに、銅(Cu)表面では、内部振動が励起されても、移動エネルギーに有効に伝達されず、分子の移動が起こらないことを理論的に明らかにした。本技術を用いて、CO分子が1次元的に並んだ鎖状の構造体を励起させると、分子をビリヤードのように集団で移動させることができるため、分子移動によるスイッチングの構築も夢ではなく、分子コンピューティングへの可能性を拓くことになる。

●
ナノテクノロジーは、次世代を切り拓く技術として注目されているが、その実現に欠かすことのできないキーテクノロジーがいくつかある。1つは、基盤の表面上における分子の位置を制御する技術。これは、低次元構造、すなわち量子ドット、分子細線、2次元超構造などを固体表面に作成することで、単体の分子では得られなかった特性を引き出そうとするものである。もう1つは、分子の運動を制御する技術。電子に代わって、分子の動きそのものが情報伝達を担う分子デバイスに関心が持たれており、そ

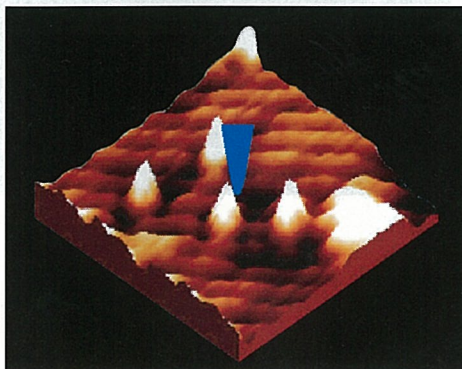
の実現のためには分子の運動を誘起して、制御する必要がある。これらを実現させるには、走査トンネル顕微鏡の活用が必要不可欠である。

●
本研究では、金属であるパラジウム(Pd)表面上に吸着させた一酸化炭素(CO)分子にエネルギーを蓄えることで、分子が吸着位置を飛び移っていく運動を引き起こした。分子へのエネルギーの伝達および蓄積は、分子の内部振動の励起によって可能となる。分子の内部振動が励起されたことは、自動車にたとえば分子内部のエンジンが始動した状態。この内部振動のエネルギーを伝達させ、吸着位置を飛び移る機械的な動きに変化させるには、それを結び付けるギアが必要である。このギアにあたるものとして分子の振動モード間の非調和結合*を考えることによって初めて、理論的に分子の移動についての定量的な解明を行うことができた。

●
さらに今回、実験的に興味深い対比を試みた。CO分子の吸着は、Pd表面上に比べて銅(Cu)表面上では“金属-CO”間の結合が弱く、吸着位置を飛び移るのに必要なトンネル電子注入で起こった一酸化炭素(CO)分子の表面移動

エネルギーは、それほど大きくないことが知られている。しかしながら、同じように分子の内部振動を励起しても、吸着位置を飛び移っていく運動はPd表面上では観察されても、Cu表面では観察されない。これは、エネルギーの伝達効率が非常に悪いCu表面では、吸着位置を飛び移るといったタイヤの動きには変換されないことを示している。このことは、単に分子内部にエネルギーを蓄えることだけでは不十分で、エネルギーの伝達を効率化させる分子設計を行わなくてはならないことを意味している。

●
今回の研究結果では、振動に蓄えられたエネルギーが、分子の吸着位置を飛び移っていく運動に変化した。そのほかの自由度、例えば分子の回転や化学反応といった現象に伝達されていくことも確認されている。さらに本手法は、分子内に存在する原子間の結合のうち、どの結合に対して振動を励起するかという自由度を持っており、大きな分子の特定の結合だけを化学変化させるという応用も考えられ、今後、ナノ化学という新しい分野を切り拓く、最適な手段として期待される。本研究成果は、米国の科学雑誌『Science』(3月15日号)に掲載された。



1 電子注入前

Pd表面上に吸着しているCO分子が白く観察されている。図に青で示した位置で1秒間、7nA、350mVの電子を注入する。



2 電子注入後

CO内部のC-O伸縮振動が励起され、表面横方向への運動に変化。ターゲットのCO分子だけが左の方向に移動した。

タンパク質構造解析の 大量・高速化を目指して

播磨研究所ハイスルーブットファクトリー

理研播磨研究所のハイスルーブットファクトリーは、理研横浜研究所と連携して、タンパク質構造解析のハイスルーブット化(大量・高速化)を目指すプロジェクトです。自動結晶化観察ロボットや、構造ゲノムビームラインなどによって、今後5年間で理研全体として2500種類以上のタンパク質の構造解析を行う予定です。

タンパク質の構造と機能は直結

タンパク質は、体の中の働きを担う精巧な“機械”であるといわれます。われわれの体の中には、5万~10万種類のタンパク質があり、様々な機能を担っています。ところが、ヒトゲノム解析によって、タンパク質の設計図である遺伝子は3万個ほどしかないことが明らかになりました。ゲノムだけでは、タンパク質の多様な機能や種類を説明できません。そこで、ポストゲノムとして、タンパク質そのもののあり方を研究する構造ゲノム科学に注目が集まっています。

タンパク質は、アミノ酸の鎖が3次元に折り畳まれて立体構造を作ることによって、機能を発現します。立体構造そのものが、機能と直結しているのです。さらに、ウシ海綿状脳症(BSE)のプリオンや、アルツハイマー病のβアミロイドなどの例が示すように、タンパク質と病気は密接に関係しています。また、薬とタンパク質は鍵と鍵穴にたとえられ、多くの薬がタンパク質に作用し、その機能を抑えたり、強めたり、変えたりしています。

タンパク質の立体構造と機能を解明することは、生命を理解するために重要なだけでなく、産業への応用、特に医療や創薬に大きく貢献します。

このような背景から、理研では、播磨研

究所の大型放射光施設(SPring-8)と横浜研究所のNMR(核磁気共鳴装置)施設との有機的な連携を目指し、「構造プロテオミクス研究推進本部(RSGI:RIKEN Structural Genomics / Proteomics Initiative)」を2001年4月に設置しました。SPring-8で効果的にタンパク質の構造解析を行うために、播磨研究所に整備されたハイスルーブットファクトリー(HTPF)では、横浜研究所ゲノム科学総合研究センター(GSC)のタンパク質構造・機能研究グループ等と連携して、大量かつ迅速な、タンパク質の構造解析を目指しています。HTPFは、発現精製チーム、情報解析チーム、結晶化チーム、構造解析第一チーム、構造解析第二チームの5チームで構成されています。

「タンパク3000プロジェクト」

タンパク質構造解析のハイスルーブット化は、世界各国が活発に取り組んでいます。タンパク質の立体構造は、1万種類程度の基本構造の組み合わせからなります。国際協力のもとで、この基本構造すべてを解析

しようという計画があります。

日本では、2002年4月から文部科学省の「タンパク3000プロジェクト」が始まりました。このプロジェクトは日本全体で5年間に、全基本構造の3分の1にあたる約3000種類以上のタンパク質の構造および機能を解析することを目標にしています。HTPFは「タンパク3000プロジェクト」の中核的機関として、SPring-8を用いたX線結晶構造解析を行います。

セルフリースシステム

2001年末に竣工した播磨研究所のハイスルーブット棟には、タンパク質の生産、精製、結晶化、構造解析、構造機能解析というように、X線結晶構造解析の一連の流れが機能的に統合しています。

タンパク質は、遺伝子を導入した大腸菌を培養して、生産することができます。現在は、主に高度好熱細菌由来のタンパク質を生産しています。高度好熱菌は75℃もの高温で息しているため、そのタンパク質は常温でも安定で大量に発現させやすく、



ディスペンサー・ロボ



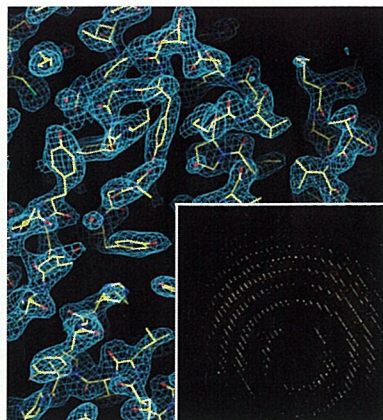
図① 結晶の顕微鏡写真



結晶化観察顕微鏡



図②



図③

※無細胞タンパク質合成システム
GSCのタンパク質構造・機能研究グループが開発。
細胞に似た環境を容器内に作り、この中に完全長cDNAを加えることで、タンパク質を短時間に効率よく、大量に生産することが可能になる。発生させるタンパク質自体に毒性があって大腸菌が培養できない場合にも、タンパク質の生産が可能。

図②：自動結晶マウントロボット
図③：X線による回折像（右下）と電子密度図
図④：X線結晶解析によるタンパク質の立体構造

監修：播磨研究所ハイスルーブットファクトリー長
宮野雅司

結晶化も容易です。高度好熱細菌由来のタンパク質をパイロットとして、大量で高品質のタンパク質を生産しています。

しかし、たくさんのタンパク質を扱うHTPFでは、タンパク質数が圧倒的に不足しています。そこで、効率的に、大量にタンパク質を生産できる、無細胞タンパク質合成システム*（セルフリースシステム）にも注目しています。

世界初、自動結晶化観察ロボットシステム「TERA」

X線解析ができる高品位の結晶を作るには、数ヶ月から数年かかることが普通でした。HTPFでは、結晶化をより速く、効率的に行うため、自動結晶化観察ロボットシステム「TERA」を開発しました（図①）。

「TERA」は、72穴の結晶化プレート2500枚をバーコードで管理しています。プレートごとにpH、沈殿剤や添加剤の種類・濃度といった条件を変えてタンパク溶液を仕込みます。バーコードで管理された観察スケジュールに沿って、顕微鏡写真を撮影し、データベースに取り込み、Web上で結晶の状態を評価・観察します。

このように結晶化から観察まで一貫して行うことができる、オールインワンタイプの結晶化ロボットは、世界で初めてです。「TERA」で作った結晶は、実際にX線結晶構造解析ができることが確認されており、2002年3月から最初の試作機の実証運転をしています。

現在、結晶の評価は人が行っていますが、将来的には、自動評価ができるソフトウェアの開発を目指しています。さらに、結晶化条件の統計処理を進めることで、最適な条件を前もって予測し、効率的に結晶を作

ることが可能になります。

自動結晶マウントロボット

生成された結晶は、SPring-8の構造ゲノムビームライン（BL26B1／BL26B2）で、X線の回折像を撮影します。これまではスタッフが、結晶をピンですくい、X線を照射する台に乗せ、ビームが結晶の中央にくるようにセッティングしていました。撮影中はX線遮蔽ハッチの外へ出なければならず、1つの結晶をセットするのに30分はかかっていました。

HTPFでは、ハッチ内での自動化を目指して、「自動結晶マウントロボット」を開発しました（図②）。液体窒素デューワー中に52個の結晶サンプルが入るラックを置き、スケジュールを設定すれば、自動ですべての作業を行います。1サンプルあたりの作業時間は約5分で、約5倍も効率化されます。

構造決定の高速・自動化

結晶にX線を照射すると、タンパク質分子中の電子に当たってX線が散乱し、回折像が得られます（図③右下）。SPring-8では、

様々な波長のX線を含む放射光を利用することにより、一度に、電子の3次元的位置情報を容易に詳しく知ることができます。

こうして得られた電子の位置情報を計算機で変換（フーリエ変換）すると、電子密度図ができます（図③）。そこから3次元構造を決定します（図④）。HTPFでは、構造決定をできるだけ自動化するための、独自のソフトウェア開発も進めています。

さらなるハイスルーブット化を目指して

SPring-8では、これまでも科学的に重要な意味を持つタンパク質の構造解析に成功し、世界的に評価の高い科学雑誌に掲載される成果も上げてきました。しかし、「タンパク3000プロジェクト」の中で大きく貢献していくためには、マイクロ結晶の構造解析を可能にする技術開発がポイントになります。小さい結晶であれば、タンパク質も少なくすみ、結晶化にかかる時間も短縮できます。その結果、より大量・高速化を推し進めていくばかりでなく、より困難なタンパク質の構造決定に利用することが可能になると、期待されています。



図④

大河内正敏

— 理研とともに歩んだ人生 —

大河内正敏没後50年記念 理研ギャラリー特別展

写真1:大河内正敏 座像(関谷充・国画会会員)
写真2:大河内正敏の愛用品(ペン立て・時計)

執筆・文責:嶋田庸嗣(広報室)



記念史料室には、理研の基礎を築いた大河内正敏(1878-1952)に関わる史料が数多く所蔵されています。正敏の没後50年にあたる本年、理研では和光本所・理研ギャラリーで特別展「大河内正敏—理研とともに歩んだ人生—」を開催する運びとなり、遺族から寄贈された遺品を展示しております。本号では、特別展開催にあたってまとめられた展示パネルの内容を紹介しながら、正敏の生涯を振り返ります。なお、理研ギャラリーは、平日の午前10時より午後4時まで開館しております(敬称略)。

大河内家の源流

(財)理化学研究所 第三代所長、子爵 大河内正敏。「知恵伊豆」と称せられ、江戸幕府の基礎を固めた松平信綱の末裔です。大河内家は、吉田(愛知県吉田市)、大多喜(千葉県大多喜町)、高崎(群馬県高崎市)の三家に分かれ、幕末まで続きました。正敏は1878年(明治11年)12月6日、旧大多喜藩主大河内正質の長男として生まれました。父、正質は幕末、鳥羽・伏見の戦いで幕軍の総指揮官として歴史の中に名をとどめています。

麒麟児 大河内正敏

明治政府設立後、父・正質が明治天皇の“お馬”の御用掛に就いていた縁もあり、学習院初等科時代、大正天皇の御学友に選ばれ宮中に入入りしていました。麒麟児として青年時代を過ごした正敏は、第一高等学校から東京帝国大学工科大学(現・東京大学工学部)に入学。1903年(明治36年)には、造兵学科を優秀な成績で修め、恩賜の銀時計が与えられました。ヨーロッパに私費留学した後、1911年(明治44年)には、東京帝国

大学造兵学科の教授に就任します。

理化学研究所との出会い

1917年(大正6年)3月20日、日本で初めての民間研究所として財団法人「理化学研究所」が設立されました。理研の設立準備から参加した正敏は、新研究所にふさわしい建物や設備の設計に携わります。理研設立後は、長岡半太郎や池田菊苗ら当時の著名な研究者と肩を並べ、研究室を主宰しました。さらに1921年(大正10年)、第三代所長に就任。研究室を主宰する指導者に対して、人事権や予算権など強力な権限を与えた「主任研究員制度」を導入するなど、理研の礎を築きました。

理研産業団と科学主義工業

理研で生まれた研究成果を社会に還元する役割を果たした理研産業団。最盛期には63社121工場(1939年)を数えました。この理研産業団の中核を成していたのが正敏によって設立された理化学興業株式会社です。正敏は、資源に乏しい日本の現状を鑑み、科学において国家の産業基盤を成す“科学主義工業”を唱えていました。正敏の主張は、科学を活用して生産性の向上を図り、良品を廉価で製造することにあります。当時の資本主義工業は、低賃金の労働力を頼りに生産原価を切り詰めていました。

才気に富んだ正敏の素顔

理研の舵取りや理研産業団の形成など、優れた経営手腕を発揮した正敏は、その一方で狩猟を好み、美食家として名を馳せ、絵を嗜むなど才気に富んでいました。特に陶芸に

対しては、深い造詣を持っていました。また、東京・谷中の屋敷や別荘の庭は自ら設計し、深山幽谷の趣があったと伝わっています。5人の息子のうち2人が画家となったのも正敏の影響かもしれません。さらに、銀幕のスター・河内桃子は、正敏が特に可愛がった孫の一人です。

今に息づく大河内精神

理研は戦後、戦争に協力した財閥のひとつとして解体され、理研産業団との関係が絶たれてしまいます。「産業団という財政基盤を失ったからには、もはや国民に頼るしかない」との言葉を残し、理研を離れた正敏は、1952年(昭和27年)、波乱に満ちた74年の生涯を閉じます。理研はその後、正敏の予言どおり1958年(昭和33年)、科学技術庁傘下の特殊法人として復活しました。正敏の亡きがらは、奇縁にも理研・和光本所にほど近い新座市・平林寺に埋葬されています。

謝辞

本特別展開催にあたり、貴重な史料を提供していただいた御遺族、関係諸機関、および関係者各位に厚くお礼申し上げます。



■新基盤研究部長、新主任研究員等の紹介

新しく就任した基盤研究部長、主任研究員等を紹介いたします。

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

<基盤研究部長>



生物基盤研究部

くどう としあき
工藤 俊章

①1947年9月18日 ②長野県 ③東京大学大学院博士課程中退 ④理研微生物学研究室主任研究員、横浜市立大学大学院客員教授 ⑤微生物共生系、微生物による環境保全、微生物の環境応答 ⑥ベストを尽くすこと ⑦歴史小説



電子ビーム光学研究室 (播磨研究所)

しんたけ つとむ
新竹 積

①1955年12月28日 ②宮崎県 ③九州大学大学院工学研究科工学博士課程 ④高エネルギー加速器研究機構助教授 ⑤加速器工学、電子と光の相互作用 ⑥如蓮華在水(足元を探求せよ) ⑦トレッキング、ワイン

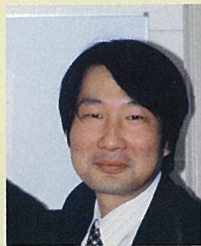


化学反応動力学研究室

すずき としのり
鈴木 俊法

①1961年8月15日 ②山形県 ③東北大学大学院理学研究科博士課程 ④岡崎国立共同研究機構・分子科学研究所助教授 ⑤化学反応論 ⑦音楽鑑賞、スキー

<主任研究員>



磁性研究室

たかぎ ひでのり
高木 英典

①1961年3月20日 ②東京都 ③東京大学大学院工学研究科博士課程中退 ④米国AT&T社Bell研究所研究員、東京大学助教授、同教授 ⑤固体の電子物性、特に磁性・超伝導 ⑥あきらめないこと



細胞核機能研究室

いまもと なおこ
今本 尚子

①1959年3月25日 ②奈良県 ③大阪大学大学院医学研究科博士課程 ④大阪大学、国立遺伝学研究所 ⑤核・細胞質間分子流通、細胞核の機能的構造構築 ⑥足元を見失わずに理想を高く持つ ⑦クラシック音楽、ワイン



有機金属化学研究室

こしやま しのぶ
侯 召民

①1961年10月21日 ②中国山東省 ③九州大学大学院工学研究科博士課程 ④理研有機金属化学研究室副主任研究員 ⑤有機金属錯体の合成と触媒作用 ⑥前向きに ⑦晩酌



ミュオン科学研究室

いわた まさひろ
岩崎 雅彦

①1958年8月30日 ②大阪府 ③東京大学大学院博士課程 ④東京大学理学部附属中間子科学研究センター助手、東京工業大学大学院理工学研究科助教授 ⑤自分が重要な役割を果たせ、かつ面白いと感じられる物理現象 ⑥為せば成る

⑦ミュオン科学、K中間子物理



ナノフォトニクス研究室

かわた さとし
河田 聡

①1951年10月1日 ②大阪府 ③大阪大学工学部応用物理学科 ④カリフォルニア大学アーバイン校電気工学科研究助手、大阪大学工学部助手、同助教授、同教授 ⑤近接場光学、非線形分光学

<バイオリソースセンター 室長>



遺伝工学基盤技術室

あぐら じゅんじゅ
小倉 淳郎

①1960年2月1日 ②東京都 ③東京大学大学院農学系研究科博士課程 ④国立感染症研究所 ⑤顕微操作技術を用いた実験動物の発生工学 ⑥臥薪嘗胆 ⑦写真、読書、スポーツ(野球)



化学遺伝学研究室

よしだ よしのり
吉田 稔

①1957年4月19日 ②東京都 ③東京大学大学院農学系研究科博士課程 ④東京大学大学院農学生命科学研究科助教授 ⑤タンパク質修飾や局在制御に関する化学生物学的研究 ⑥研究を通じ喜びを分かち合い、友情を広げたい ⑦古代史研究



重イオン核物理研究室

もとばやし とおる
本林 透

①1949年5月10日 ②東京都 ③東京大学大学院理学系研究科博士課程 ④大阪大学助手、立教大学講師、同助教授、同教授 ⑤天体核反応、不安定核 γ 線分光 ⑥柔軟に ⑦音楽

<バイオリソースセンター チームリーダー>



動物変異動態解析技術開発チーム

あべ くにや
阿部 訓也

①1955年10月21日 ②福岡県 ③筑波大学大学院生物科学研究科博士課程 ④米国スローンケタリング癌研究所、テキサス大学オースチン校動物学部、新技術開発事業団ERATO古沢発生遺伝子プロジェクト、熊本大学発生医学研究センター ⑤哺乳類発生遺伝学、生殖系系列の成立・維持に関する遺伝子機構 ⑥THINK ⑦散歩

「この車にもう乗れないの!」と声を上げたのはわが妻。20年ほど前のコネチカット州ハムデンのとある家のガレージの前。彼女も気に入っていた赤いサブがまるで解体中で、ラジエータ、エンジンの一部までいろいろな部品が通路に散らばっているのを見た瞬間の一言でした。私は、高校教師の故Ray Brownと一緒に「まあ、やってみるか」とクラッチディスク交換を土曜の朝から始め、解説書だけを頼りに何とか駆動シャフトを引き抜き、バネを殺し、ディスクを取り出して一息ついたところでした。个性的で気に入った車だったので、走行10万キロ以上、エンジンマウントが壊れたり、毎月どこか壊れる代物でした。クラッチディスク交換の見積もりが当時の給料の3分の1ヶ月分にもなると知り、踏み切りました。再生ディスクを20~30ドルで買い、翌日夜までかかって組み付け走るようになりました。手元にはネジが3~4本は残りましたが。

2年あまりの米国滞在は、この車のおかげで趣味面もたいへん充実していました。子供のころから大学2年までは、車製造の技術者になるつもりで、その方面のことだけ本を読みあさったりしていました。機械は原理を押さえて設計すれば思うとおりに働かし、といてだけでも同じものができるわけではなく、設計者の個性が強く主張できます。修理でもうまく故障箇所を特定し、元どおり動くようにできることは、何ともいえずうれしいことです。

ところが、大学教養課程の生物の講義が転機になりました。当時、分子生物学の興隆期で、物質に働く原理で発生現象さえも説明できる可能性を示されたことは衝撃でした。そうすると、生物現象の複雑さの前では、自動車などはあまりに単純系に見えて急に熱が冷めてしまいました。一方、友人と輪読した分子遺伝学の祖、ジャコブとウォルマン著『細菌の性と遺伝』からはさらに大きな影響を受け、遺伝現象中心に仕事をするようになりました。

相同DNA組換えは、生体内で両親のそれぞれに由来する相同染色体間、または、同じDNAが複製してできた姉妹染色体間で、ほぼ同じ塩基配列を持つDNA部分を交換、または置き換える遺伝現象です。私自身は大学院進学時に、DNA修復を試験管内で酵素群を組み合わせて再現せよ(今でも困難)との課題をもらいました。組換え修復に^{はま}り、手探りで10年経ったとき、大腸菌のRecAタンパクが、同じ塩基配列の二本鎖DNAと一本鎖DNAとの間で分子間二本鎖を作ることに気づきました。これで相同組換え現象も試験管内で部分を再現できるようになりました。

さらに20年近く経ったとき、私の研究室では、RecAタンパクに結合したDNAの立体構造をÅ(オングストローム)の分解能で解き、相同組換えがDNA分子の内在的な特性であるとの示唆を得、一方、相同組換えの開始制御が染色体構造を通して行われることが示され、さらにその延長上で開始制御の全体像が見えてきました。相同的組換えが既存の遺伝子を部品にして新しい遺伝子を高い効率で作出すことも、この分野で分かってきました。すなわち、DNAは、分子の特性として遺伝情報を担うだけでなく、環境に応じて相同組換えで遺伝情報を進化させる機能をも備えています。

進化の人為的な制御なんてとんでもない(?) 5000年ほど前に農業を始めてから人類は、自分の都合のよい方向に動植物の進化を誘導してきました。育種、品種改良と呼ばれる技術です。北海道の北部でも実る米などは自然界では数千万年経っても現れたかどうか、進化を特定方向に10⁴倍は加速させた結果といえます。この品種改良は、変異と共に相同組換えが大きな役割を担っています。やってみるしかなかった品種改良に、原理に基づく設計という概念が取り入れられるのも間近です。相同組換えの制御による品種改良の加速は、10~10²倍程度と思われる。原理を知った上での技術は、結果の評価を正確にできるという面を合わせ持っています。車でいえば、最初フランスで作られた蒸気自動車は、暴走し事故を起こしたと聞いていますが、現在では、運転手の意志に従わず暴走する車を作ることはまず考えられません。バイオテクノロジーなるものが、そのレベルになるのもそう遠くないと期待しています。

遺伝生化学研究室 主任研究員●柴田武彦



1



2

写真1: 筆者近影

写真2: 在米中の愛車Saab99 (1979年夏、ニューハンプシャーにて)

理研ニュース

5

No.251: May 2002

発行日——平成14年5月15日

編集発行——理化学研究所 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]

株式会社デザインコンピビア

制作協力——有限会社フォトンクリエイト

再生紙を使用しています。