

# 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  
koho@postman.riken.go.jp  
http://www.riken.go.jp

No.255: September 2002

# 9



### 研究最前線 ②

- 励起子と光の相互作用が見せる未知の物理現象を探る
- 蛍光バイオイメージングで細胞内現象を可視化する

### 特集 ⑧

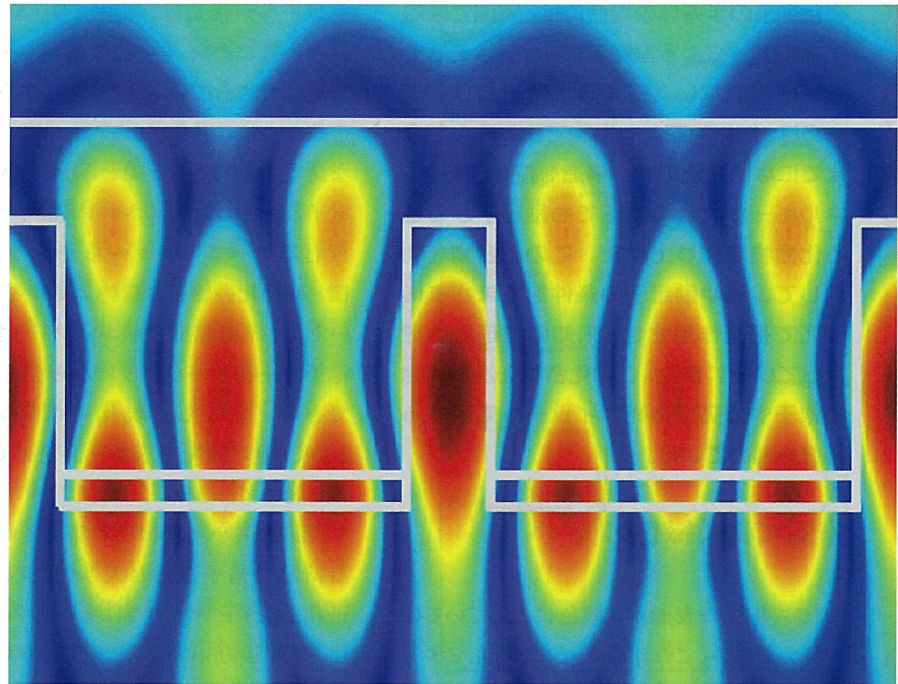
- 研究成果の実用化・技術移転への取り組み

### TOPICS ⑩

- 第24回理化学研究所科学講演会を開催
- 「神戸研究所」が開所
- 遠山文科大臣 神戸研究所を視察
- 第1回産学官連携推進会議に出展
- 横浜研究所の研究施設を一般に公開
- 展示会出展のお知らせ
- 小林理事長、宮林理事が再任

### 原酒 ⑫

- Xmasの夜

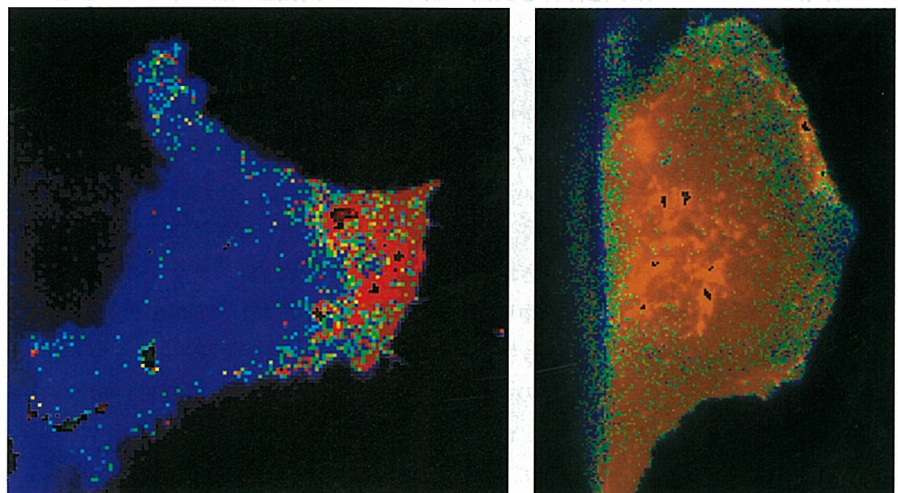


#### (上) 光の電場分布シミュレーション

無機・有機化合物を埋め込んだ周期構造を持つ試料に光が閉じ込められている。  
「励起子と光の相互作用が見せる未知の物理現象を探る」から

#### (下) COS細胞において見られた局所刺激によるRasタンパク質活性化

左は正常細胞で、活性が局在化する。右はEGF受容体を過剰に発現させた細胞で、活性が細胞全体に伝播する。  
「蛍光バイオイメージングで細胞内現象を可視化する」から



# 励起子と光の相互作用が見せる 未知の物理現象を探る

フロンティア研究システム 時空間機能材料研究グループ  
励起子工学研究チーム  
チームリーダー 石原照也

半導体に光を当てると、「電子」と、電子が抜けた穴である「正孔」の対ができる。マイナスの電子とプラスの正孔が互いに引き合った束縛状態、それが「励起子」である。励起子の寿命は極めて短く、すぐに電子と正孔が会って光を放ち消滅する。また従来の半導体の場合には、室温では熱エネルギーによる振動で、励起子はそもそも形成されない。石原照也チームリーダーらは、無機物層を有機物で挟み込んだ今までにない特別のナノ構造を持ち、束縛エネルギーが大きく室温でも励起子ができる化合物を作り上げた。この化合物を利用して、光や励起子の条件をさまざまに変えて相互作用させ、未知の物理現象を探っている。また、この化合物を次世代発光素子や超高速の光スイッチへ応用する研究も進めている。

## ● 室温で輝く緑色の光

「ガラス基板の表面が、緑色に光っているのが見えますか。これが励起子による光です」。石原チームリーダーは、化合物を表面に塗ったガラス基板にレーザーを当て、室温でも励起子が光るところを実演してくれた(図①)。

この化合物は、鉛とヨウ素からなる薄い無機物層を有機物が挟み込んだ、「量子井戸」と呼ばれる構造になっている(図②)。無機物層は約0.6nm(ナノメートル<sup>\*</sup>)という薄さである。光が当たってできた電子と正孔は、エネルギーが低い無機物層に閉じ込められ、クーロン力(静電気力)で結び付いて励起子となる。電子と正孔の結び付きの強さを示す束縛エネルギーは、従来の半導体では数meV~数十meVほどだが、この化合物では約300meVとけた違いに大きい。

束縛エネルギーが大きいのは、クーロン

力の大部分が、誘電率のとても小さい有機物層を通して減衰せずに働くからである。誘電率とは電圧(電場)を物質にかけたときに、電荷がプラスとマイナスに分かれる分極のしやすさを表し、誘電率が低いほどクーロン力は減衰しない。

量子井戸構造は、砒化ガリウム(GaAs)などの物質により、すでに半導体レーザーなどで実用化されている。ただし、砒化ガリウムを挟むのは、砒化アルミニウムガリウムのような誘電率がほとんど変わらない物質なので、電子と正孔の束縛エネルギーは小さい。

石原チームリーダーらが作り出した無機・有機化合物は、束縛エネルギーが大きいので、室温程度の熱エネルギー状態でも、電子と正孔がバラバラにならずに励起子ができる。ただし、現状では発光効率が200K(絶対温度 0 Kは-273.15℃)を超えると落ちてしまう。

「温度が高くなるほど、熱エネルギーによる結晶の格子振動と大きく相互作用して、正孔と電子がバラバラになりやすくなるのです。しかし約300meVという束縛エネルギーは、室温の熱エネルギー26meVより10倍以上大きいので、原理的には室温(27℃=約300K)でも高い発光効率を保てるはずで、今後は応用をにらんで、結晶の純度を高めたり、無機物と組み合わせる有機物を系統的に探してみようと思います」

室温で発光効率が高い素子ができれば、次世代ディスプレイなどとして期待される明るいエレクトロルミネッセンス(EL:電界発光)素子となる。

「この無機・有機化合物の材料自体は、従来から知られていたのですが、ナノ構造を作ると光に対してとてもユニークな応答を示すことに注目したのは、私が初めてです」

さらにレーザーのような強い光に対して



石原チームリーダー

起こる光非線形性現象にも注目している。通常、2つの光のビームが物質の中で交わっても、それぞれ何事もなかったように通り抜ける。しかし光の強度が強くなると、一方の光が当たっているときに、他方の光が通り抜けなくなったり、新たなビームが発生したりする現象が起きる。これは物質の光非線形性によるものである。励起子の効果が大きな物質ではこの現象が起こりやすい。

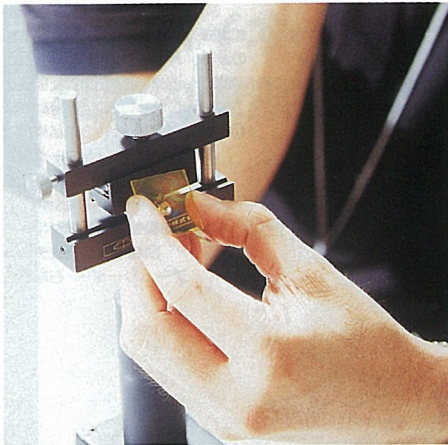
「光と強く相互作用する物質で、光非線形性がどのように大きくなるのかに興味を持って研究を進めてきました。無機・有機化合物は光非線形性の観点からも面白い研究材料です。私たちは、光や物質の状態をさまざまにコントロールして、相互作用させ、未知の物理現象を探っています」

## ● フォトニック結晶で 光をコントロールする

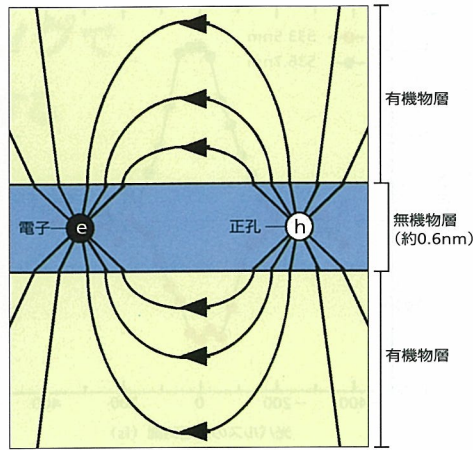
励起子工学研究チームでは、「フォトニック結晶」という構造で光をコントロールして、励起子との相互作用を調べている。フォトニック結晶は、1987年にアメリカのE. ヤブラノビッチが提唱した概念である。光の波長程度の微細な周期構造により、光が伝わらない領域を作り、光が進む方向を曲げたり、光を閉じ込めたりすることができる。

研究チームでは、フォトニック結晶として機能する等間隔の溝が並んだ周期構造を石英の基板に作り、無機・有機化合物を溝に埋め込んで、上からポリスチレンでコーティングした(図③)。そして上から光を当てたときの透過スペクトルが図④である。

いちばん上の黒いラインは、周期構造がない場合である。光が励起子を作ると、ある光子エネルギーの光が吸収されて後ろ



図①



図②

に透過しないためにラインがへこんでいる。これが励起子吸収である。へこみが深いほど、光と励起子が強く相互作用していることを示す。

下の6本のラインは構造の周期を少しずつ変えた場合の透過スペクトルである。周期が720nmの赤いラインを見ると、励起子吸収の左側に別の吸収がはっきりと現れている。これは特定の波長の光が周期構造に閉じ込められたことを示している。

図⑤は、透過スペクトルの実験データに基づいて、閉じ込められた光の電場の分布を表したシミュレーション画像である。白い線で描かれた溝の底に無機・有機の化合物があり、ちょうどそこで、光の電場の波が強まったり弱まったりしている。

「フォトニック結晶は、応用上の観点からさまざまな研究が進められていますが、私たちはフォトニック結晶と励起子の組み合わせで生じる物理現象に興味を持ち、そこに焦点を当てて研究をしています。そのような研究は世界的にもユニークです」

溝の形を変えて、光の波長を変えることもできる。例えば、左右非対称な三角に切り込んだ溝を作ることによって、赤い光の波長が半分になって青い光に変わる「第2次高調波生成」という現象を実現できる。

「第2次高調波生成自体は以前から知られている現象ですが、フォトニック構造という従来とは違う電磁環境における新現象に興味を持って実験を行っています。励起子は非線形性を増大させる役割を担っています」

## ● 5兆分の1秒で切り替わる光スイッチ

● 量子井戸に閉じ込められた励起子に、励起子吸収の波長域の100フェムト秒 (fs: 1フェ

ムト秒は1000兆分の1秒)ほどの極めて短い光パルスを当てると、励起子吸収の波長がシフトする。これは「光シュタルク効果」と呼ばれる光非線形現象の一種である。

「光パルスが存在する100フェムト秒間だけ励起子吸収の波長がシフトして、また元に戻る極めて速い現象です。光シュタルク効果は、光スイッチなどに応用できることから20年くらい前から研究が進められてきました。ただし従来の半導体では10Kくらいの極低温でしか効果がはっきり見えません。温度を上げると、励起子自体がなくなってしまうからです。無機・有機化合物の場合には、室温でも励起子が残っているので、光シュタルク効果が見えます。ただし室温では、熱エネルギーによる結晶の格子振動と相互作用して、励起子吸収の波長が広がって、ぼやけたものになります」

そこで研究チームでは、先ほどのフォトニック結晶機能を持つ周期構造を利用することにしました。図⑥の青いラインは周期構造の上に無機・有機化合物の膜を載せ、100フェムト秒の光パルスを当てたときの透過スペクトルである。

「0フェムト秒のラインにシャープな吸収が見えます。これは周期構造でできた吸収です。この吸収が光シュタルク効果で変化することを利用すれば、室温でも感度の高い光スイッチができます」

青いラインが複数あるのは、光シュタルク効果を見るために、光パルスを当てる前後に白色光を当てて吸収スペクトルを調べたデータである。ちょうど光パルスが当たった0フェムト秒で効果がいちばん大きく現れ、前後に200フェムト秒時間がずれると、まったく効果がなくなっている。

「この構造が200フェムト秒以下で切り替わる超高速の光スイッチとして機能するこ

※ナノメートル (nm)  
1nmは10億分の1m。

図①: ガラス基板表面上で緑色に光る励起子

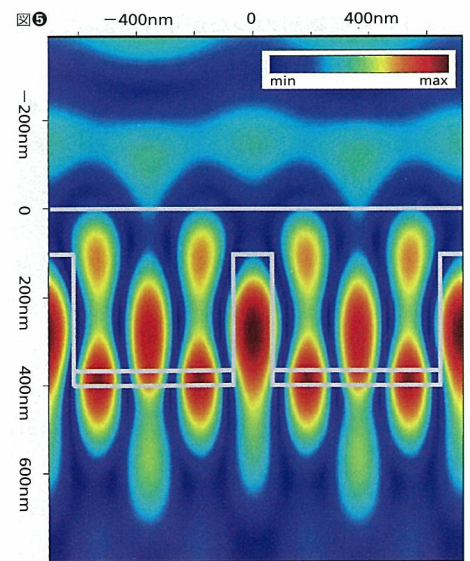
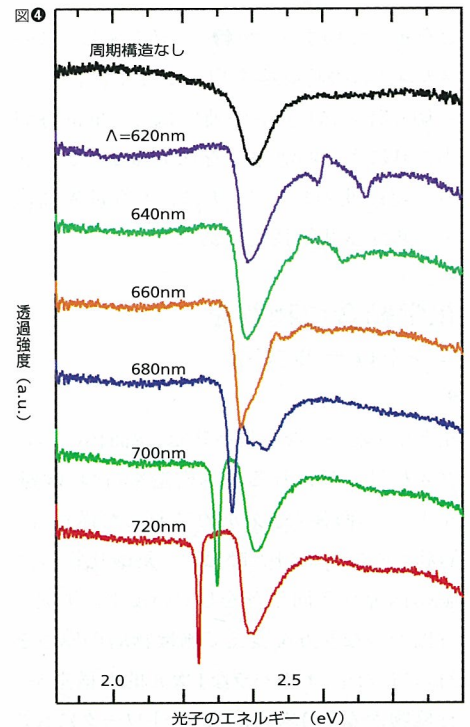
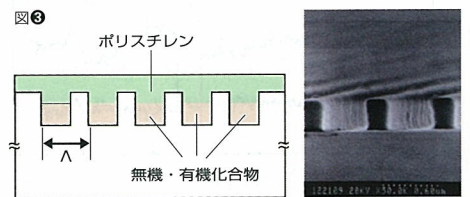
図②: 量子井戸に閉じ込められた励起子

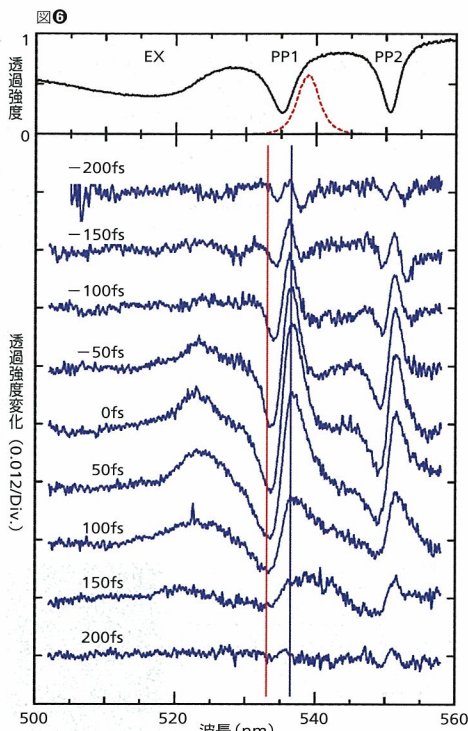
図③: 無機・有機化合物を埋め込んだ周期構造を持つ試料

図④: 試料の透過スペクトル

図⑤: 光の電場分布シミュレーション。

無機・有機化合物を埋め込んだ周期構造を持つ試料に光が閉じ込められている。





とを示しています(図7)。私たちは、このメカニズムの特許権を申請中です」

切り替えスピードが速いほど、単位時間当たりに多くの情報量を伝えることができる。超高速の光スイッチは、大容量光通信を実現する基幹技術である。

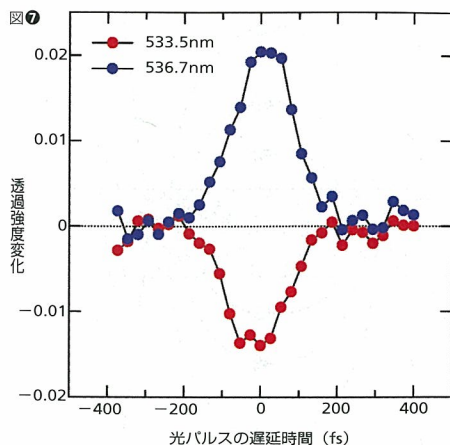
## ● 化学結合で物質をコントロールする

鉛とヨウ素からなる無機物は、8面体のペロブスカイトと呼ばれる基本構造を持つ(図8左上)。「8面体が2次元的に並んだ構造は、層状ペロブスカイトと呼ばれ、銅酸化物の高温超伝導体と同じ形をしています。無機・有機のつなぎ方を変えて無機物層の厚さを2倍にしたり、バラバラな1次元の構造や、有機物がない3次元のネットワークにもできます。無機物層のつながり方によって、吸収する光の波長も違ってきます」

光はすべて鉛とヨウ素の無機物層に吸収され、有機物は透明である。8面体がバラバラな1次元では、可視光を吸収しない無色透明の結晶である。2次元ではオレンジ色の結晶で、無機物層の厚さを2倍にすると赤色になる。3次元では、可視光をすべて吸収する黒い結晶となる。

「物質の性質を決める電子状態をコントロールするには、ナノメートルサイズで物質を操作することが必要です」

無機物のペロブスカイト構造の大きさは約0.6nmであり、量子井戸の厚さはこのサイズ



で決まる。これほど薄い量子井戸を半導体の微細加工技術で作ることは難しい。「無機・有機化合物の場合は、化学結合がナノメートルサイズで物質の状態をコントロールして、理想的な低次元系が実現しています」

一方、光の波長は数百nmである。このサイズを化学結合でコントロールするのは、とても難しくなる。

「電子ビーム露光などの半導体微細加工技術を使って、フォトニック結晶機能を持つ周期構造を作り、光の条件をコントロールしています。2つのナノメートルサイズでそれぞれ有効な手段を利用して、物質や光の条件を操作して実験しているのです」

## ● 多体効果を探る

通常、励起子は正孔の周りに電子が取り巻いた球殻状になり、クーロン力が伝わる道筋である電気力線は外に漏れずに閉じて安定している。ところが、量子井戸に閉じ込められた励起子では、外側を電子がドーナツ状に取り巻いた構造になり、電気力線は外に漏れる。

図8

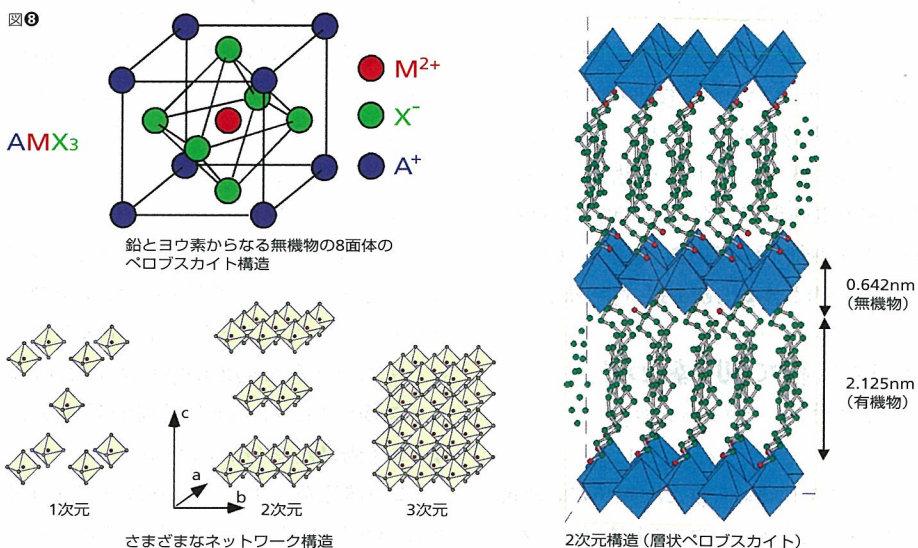


図6: 超高速光スイッチの実験  
図7: 超高速光スイッチの切り替え動作。  
赤は図6の赤い縦線の波長、青は青い縦線の波長。  
それぞれの波長の透過強度が、光パルスが当たった前後の200フェムト秒以内に切り替わる。  
図8: 無機・有機化合物の結晶構造とさまざまなネットワーク構造

●  
監修: フロンティア研究システム  
時空間機能材料研究グループ  
励起子工学研究チーム  
チームリーダー 石原照也

「量子井戸に閉じ込められた励起子では、新たな励起子同士の相互作用が生まれます。画期的な現象が起きるかどうかはまだ何ともいえませんが、多体効果を調べる上で、良い実験系ができると思います」

多体効果とは、複数の要素が相互作用し、要素を単純に足し合わせた以上の効果が現れることをいう。

「多体効果は、理論的な研究はできますが、実験的にはさまざまな要素が混ざってしまい、どの条件が効いているのかよく分かってなくなります。無機・有機化合物では、例えば、ある条件を強調した系を作るなど、いろいろな条件を設計することができます。条件をうまく切り分けて、多体効果を調べてみようと思います」

「光の研究は実際に結果が光や色として見えて、実感できるから面白いのです。また、大規模実験とは違い、実験装置を自分で調整してサンプルを作ると、すべて自分のコントロール下で実験できるところが魅力です」と語る石原チームリーダーは、励起子と光の相互作用が見せる未知の物理現象を追い求め続けていく。

# 蛍光バイオイメージングで 細胞内現象を可視化する

脳科学総合研究センター  
先端技術開発グループ 細胞機能探索技術開発チーム  
チームリーダー 宮脇敦史

「生物学の分野では、いくつもの現象をめぐって論争が繰り広げられています。未解決の難題も多いのです。いろいろな実験や観察をしても決定的な答えが得られない。これは、生きた細胞の中で起きている現象を可視化する技術が不足しているために、もう一步踏み込めないからです。動かぬ証拠をダイレクトにつかみたい。しかし見えない。みんな、いら立たしさを感じています」と宮脇敦史チームリーダーは語る。細胞機能探索技術開発チームでは、蛍光タンパク質を道具として、1個1個の生きた細胞の中で起こるさまざまな現象を、生きたままリアルタイムで、時間的・空間的に可視化する技術を開発している。「論争や難題を包括的に解明できるようなアプローチをしていきたい」と宮脇チームリーダーは語る。生物学の難題に挑む蛍光バイオイメージングの最前線を紹介します。

## “分子スパイ” GFP

「蛍光タンパク質は“分子スパイ”と呼べるかもしれません」と宮脇チームリーダーは言う。「私たちは、分子スパイを生きた細胞に潜入させ、送られてくる信号を読み取って画像化することで、細胞内で起きているさまざまな現象を探ろうとしています。相手は1個1個の生きた細胞です。細胞と語り合いながら、時間的・空間的な変化を見なければいけません」

蛍光タンパク質の代名詞ともなっているのが、GFP (Green Fluorescent Protein) である。1962年、下村脩博士らによって、オワンクラゲ *Aequorea victoria* の発光器官から発見された。蛍光とは、特定の波長の光を吸収して、より波長の長い光を発する現象である。GFPは、紫外線(波長395nm)を

吸収し、緑色の光(波長508nm)を発する。

「GFPの遺伝子配列が1992年に明らかにされ、GFPを用いた蛍光バイオイメージングが一気に普及したのです」

蛍光バイオイメージングとは、観察したい分子に蛍光標識を付けることによって、分子の分布や動きを可視化する技術である。以前は、蛍光標識として有機化合物が使われていた。有機化合物で標識するには、まず観察したいタンパク質を精製し、有機化合物の蛍光色素を付け、細胞に穴を開けてガラスピペットで注入しなければならない。細胞にダメージを与え、蛍光標識を導入できるのは組織の表面に限られてしまうのが問題だった。

現在は、観察したいタンパク質の遺伝子にGFPの遺伝子を導入することで、蛍光を発する融合タンパク質を自由自在に細胞内で作り出すことができる。しかし、宮脇チームリーダーは言う。「GFPは、今では誰もが使っていますが、タンパク質の分布や動きが見えるだけで満足してはいけません。その上を目指さなくては」

## より早く明るく光るGFP

GFPは、238個のアミノ酸からなるタンパク質だ。GFPの結晶構造が明らかになったのは1996年である。 $\beta$ -カンと呼ばれる樽のような構造の中に、らせん構造をした1本の $\alpha$ -ヘリックスがある。 $\alpha$ -ヘリックスの上に、短波長の光を吸収して長波長の光を発する、発色団が形成される(図①)。

「細胞の中でGFPが100個作られたら100個すべて光ると思うかもしれませんが、実は、光るのはわずか。発色団の形成効率はとても低いのです」と宮脇チームリーダーはGFPの問題点を指摘する。タンパク質は、



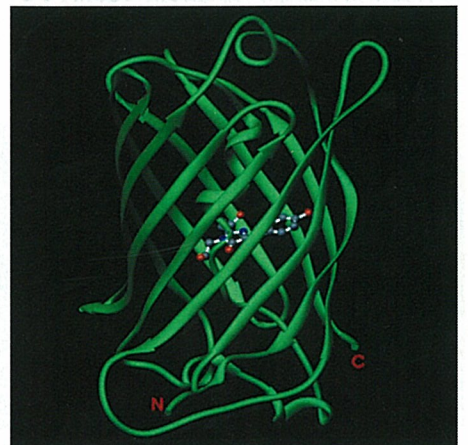
宮脇チームリーダー

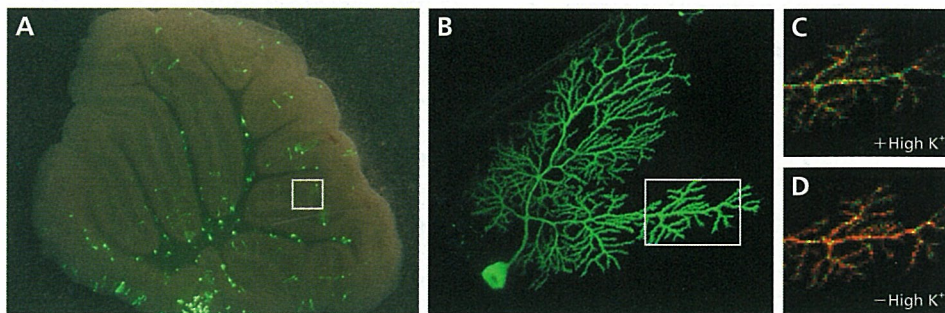
遺伝子の情報から作られたアミノ酸の鎖が3次的に折り畳まれることで、特定の機能を発揮する。GFPも例外ではなく、うまく折り畳まれることで発色団が形成される。ところが、GFPと観察したいタンパク質を融合させてあるため、ストレスがかかって折り畳みがうまく起こらないことが多いのだ。

「われわれのラボで、永井健治研究員が中心になってpericamというカルシウム濃度の変化を観測できる指示薬を作っていたとき、蛍光タンパク質にある変異が起きたのです。すると、飛躍的に折り畳みがうまく起きようになり、発光団の形成効率が高い蛍光タンパク質ができた。それをきっかけに、蛍光タンパク質の発色団形成効率の重要性を具体的に説くことができるようになりました」

宮脇チームリーダーらは、GFPを改変して世界で最も明るい蛍光タンパク質Venusを作製した。Venusは従来のGFPと比べて大腸菌内で30~100倍、ほ乳類の細胞内で3~100倍の明るさで光る。これまでは明るくするために大量のGFPを細胞に導入していた。しかし、大量のGFPは細胞にとっては毒となり、本来の現象が阻害されてしまう。明るいVenusを使えば少ない量でも観測が可能なので、本来の現象を観測で

図①





図①: GFPの結晶構造。

11本のβ鎖からなるβ-カン構造の中にあるα-ヘリックスの上に発色団が形成される。

図②: マウス小脳中のプルキンエ細胞における、

Venusを導入したcameleonによるカルシウムイメージング。Aはマウス小脳スライス。蛍光像と暗視野像を重ね合わせた。

Bはプルキンエ細胞の共焦点蛍光画像。高濃度カリウムに浸すと、膜電位の脱分極が起こり、カルシウムが細胞内に流入する。Cが脱分極前、Dは脱分極後。赤いほどカルシウム濃度が高くなったことを示す。Aの白四角の拡大がB、Bの白四角の拡大がC、Dである。

図③: カルシウム指示薬cameleonの仕組み。

cameleonはCFP (ドナー)、カルモデュリン (CaM)、M13、YFP (アクセプター) から構成される。カルシウム (Ca<sup>2+</sup>) が来るとCaMとM13が複合体を作ることにより、CFPとYFPが近くなってFRETの量が增大する (470nmの蛍光に対して535nmの蛍光の強度が増える)。

きる。しかも、ほ乳類の細胞を培養するのに最適な37℃で効果が高い。

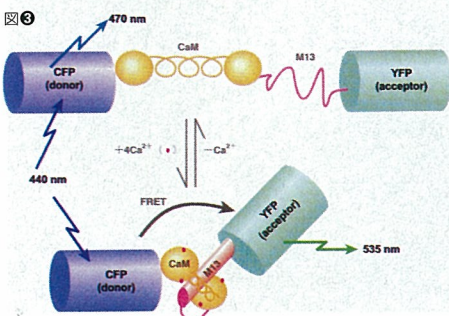
さらに、タンパク質が作られてから蛍光を発するまでの時間が、従来の半日ないし1日程度から、数時間に短縮された。これによって試料が新鮮なうちに観察することができるようになった(図②)。

## 新規蛍光タンパク質を探す

細胞が外界からの刺激を受けると、いくつもの分子を経由して情報が細胞内部に伝達され、分化や移動、分裂などが起きる。「細胞内のさまざまな現象を包括的に理解するためには、1つの分子だけを見てはだめです」と宮脇チームリーダーは指摘する。情報伝達経路は一方通行ではなく、下流から上流へのフィードバックもある。別な情報伝達経路と相互作用していることもある。しかし、複数の分子を同時に観測するためには、分子を標識する蛍光タンパク質のバリエーションも必要だ。

「蛍光タンパク質を持っているのは、オワンクラゲだけではなくありません。他のいろいろな刺胞動物も蛍光タンパク質を持っています。それぞれの蛍光タンパク質は、違った特性がありますから、幅広い実験ができます。私たちもサンゴなどで新規の蛍光タンパク質を探しています」

すでにオワンクラゲ以外に、ウミシイタケ



やイソギンチャク、スナギンチャク、ハナヅタ由来の蛍光タンパク質が使われている。特に、赤色の蛍光を発する蛍光タンパク質が注目されている。オワンクラゲ由来のGFPのアミノ酸を置換することで、青色のBFP、シアン色のCFP、黄色のYFPが作られてきたが、赤色の蛍光を発するものができていなかったからだ。色つまり波長の違う蛍光タンパク質を複数使うことで、多角的な観察が可能になる。

## FRETでタンパク質の相互作用を見る

「ゲノムの全容が明らかになり、多くの研究者がタンパク質とタンパク質の相互作用に興味を持ちつつあります。そうしたタンパク質の動態をリアルタイムで見るために活躍するのがFRETです」

FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) とは、異なる色の2種類の蛍光タンパク質の間で励起エネルギーが移動する現象である。まず、短波長で励起するドナー (エネルギー供与体) と長波長で励起するアクセプター (エネルギー受容体) のペアを作る。ドナーの蛍光分子を特定の波長の光で励起させると、ドナーは蛍光を発する。ところが、近くにアクセプターがあると、ドナーの励起エネルギーがアクセプターに奪われてしまい、ドナーは光ることができない。代わりにアクセプターが光る。このエネルギー移動の量は、ドナーとアクセプターの距離や向きによる。

宮脇チームリーダーらは、FRETを使ったカルシウム指示薬cameleonを開発した。cameleonは、シアン色蛍光タンパク質 (CFP) を付けたカルモデュリンというタンパク質と、黄色色蛍光タンパク質 (YFP) を付けた

M13ペプチドをつなげてある。カルシウムイオンが近づくと、カルモデュリンがM13をくわえ込むように構造が変化する。すると、ドナーであるCFPとアクセプターであるYFPの距離が近づき、FRETが起きてYFPの蛍光が増大するという仕組みだ(図③)。cameleonを使えば、カルシウムの濃度変化を生きた細胞で時間的・空間的に可視化することができる(図④、図⑤)。

「FRETによる蛍光強度の変化を観測することで、分子間の距離、相対的な向きが分かります。距離は10nmのレベルで分かる。タンパク質とタンパク質の相互作用や、タンパク質の構造変化を生きた細胞でリアルタイムに見ることができるのです」

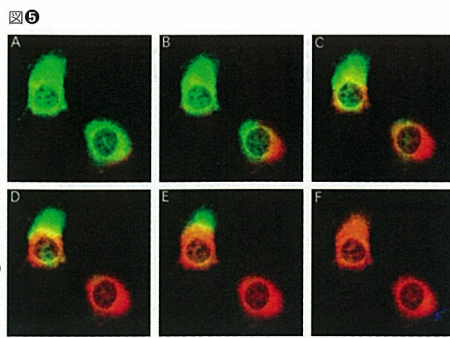
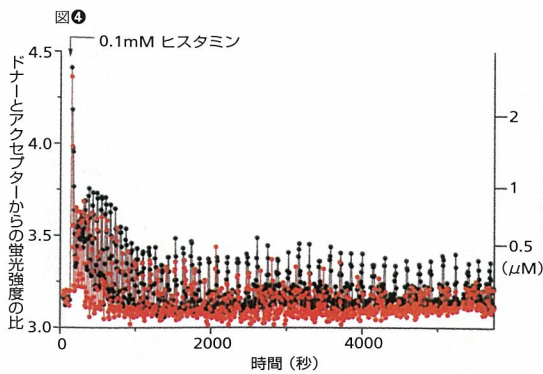
物理現象としてFRETの理論が出たのは19世紀中ごろである。「私は大学3年生のとき、FRETに興味を持ち始めました。しかし当時、生物の研究者でFRETに興味を持っている人はほとんどいませんでした。今では多くの研究者がFRETに興味を持つようになってきました。しかし、FRETにはいろいろな落とし穴があって難しい。まだ誰もが使えない段階ではありません」

## 2光子励起で脳をより深く見る

「脳の中で起きていることを知りたい。そのためには、“より深く”というのが今後のキーワードです。今までは脳の表面しか見えなかったのです」

有機化合物の蛍光色素では組織の表面しか標識できなかったが、蛍光タンパク質を遺伝子工学的に導入することで脳の奥深くでも蛍光標識ができるようになった。しかし、励起させる光が奥まで届かない。そこで期待されるのが、2光子励起である。

普通は、蛍光分子に1つの光子が飛び込



図④: cameleonを用いて観察された、HeLa細胞の細胞質におけるカルシウムイオン濃度の時間的変化。ヒスタミンの刺激によってカルシウム振動が起きている。  
 図⑤: cameleonを用いて観察された、HeLa細胞の細胞質におけるカルシウムイオン濃度の空間的変化。  
 図⑥: COS細胞において見られたRasタンパク質活性化の局在化。左図における細胞の右側(紫色で網をかけた部分)にEGFを投与すると、その部分に限局してRasの活性化が起きた(右図の赤色の部分)。COS細胞はサルの腎臓由来の上皮系細胞。  
 図⑦: EGF受容体を過剰に発現させたCOS細胞において見られたRasタンパク質活性化の伝播。左図における細胞の右側(紫色で網をかけた部分)にEGFを投与すると、速やかにRasの活性化が細胞全体に広がった(右図の赤色の部分)。

監修: 脳科学総合研究センター  
 先端技術開発グループ 細胞機能探索技術開発チーム  
 チームリーダー 宮脇敦史

むことで励起される。例えば400nmの波長の光で励起される蛍光分子は、800nmの波長の光では励起されない。波長と光のエネルギーは反比例し、波長が長くなるほど光のエネルギーは低くなるからだ。ところが、800nmの波長の光子が2つほとんど同時に飛び込めば、その蛍光分子は励起される。これが2光子励起だ。波長の長い光は、散乱が少ないため奥深くまで届く。2光子励起を使うことによって、脳のより深い場所での活動を可視化できるのである。

「1光子励起は日常的に起きていますが、2光子励起は強い日差しの下にある蛍光分子にとって1000万年に1度起きるかだろうか。2光子励起が可能になったのは、レーザー技術の進歩によります」。レーザーで光子の密度を上げて、蛍光分子に当てるのだが、普通のレーザーでは細胞が死んでしまう。「一瞬だけ光を当てるパルスレーザーが登場したおかげで、2光子励起が生物学的な研究に使えるようになりました」

## ● 局所刺激による情報伝達メカニズム

「生物学にはいくつかの論争や難題があります。外界からの刺激が細胞の中でどのように伝わるのか。これも生物学における難題の1つです」

細胞内の情報伝達経路については、上皮増殖因子(EGF)でよく調べられている。EGFが細胞表面のEGF受容体に結合すると、チロシンのリン酸化が起こり、その情報がRasタンパク質などさまざまな分子を介して核に伝えられ、細胞増殖を促す。しかし、情報伝達が細胞の刺激部位にとどまるのか、細胞全体に広がるのか。それが分かっていない。

細胞機能探索技術開発チームではまず、細胞の局所だけをEGFで刺激するために、流体力学を応用した新しい技術を開発した。細胞内の情報伝達の観察には、チロシンのリン酸化と、情報伝達にかかわるRasタンパク質の活性化を可視化する2種類の蛍光指示薬を使った。

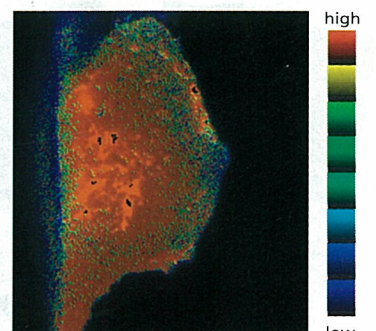
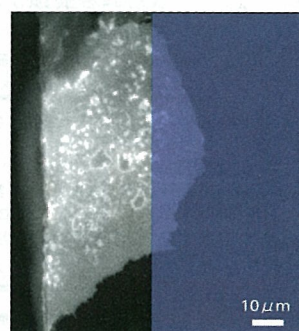
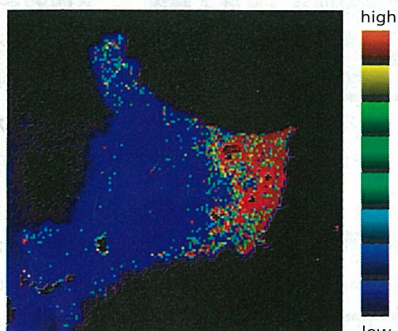
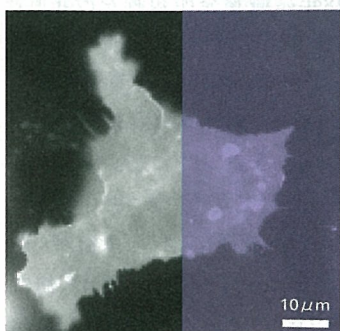
実験の結果、普通の細胞では局所刺激による情報伝達は、刺激された部分にとどまる(図⑥)。一方、EGF受容体を過剰に発現させると、情報伝達は細胞全体に広がることが分かった(図⑦)。

「情報伝達が局所にとどまるのは、非常に重要なことかもしれません。発生における形態形成では、情報伝達が局所にとどまるからこそ、方向感覚を保ったまま分化、増殖できるのです。この問題は細胞のがん化とも密接にかかわっています。悪性のがん細胞では、刺激を加えると情報伝達が局所にとどまらずに一気に広がってしまう。細胞膜にあ

るEGF受容体の数を調整することで、情報伝達を局所にとどめ、がん細胞の増殖を抑えることが可能になるかもしれません」と宮脇チームリーダーは解説する。「細胞の情報伝達の時空間パターンについては、絶対突っ込んでみたいという欲望がありました。そこで局所刺激の技術の開発を真剣に考えました。この研究は、whatをhowに優先させた例です。逆に技術開発をしたらこんなものができて、それを使ったらこんなことが分かってしまった、というケースもあります。それも面白い展開です。真理の探求と技術開発の両方が必要なのです」

「蛍光バイオイメージングの研究の流れを見たとき、「時代の潮流」をとっても感じます。GFPの登場は一つの革命でした。私自身も次の革命を企てています」。宮脇チームリーダーは「自説ですが」と続ける。「例えば、2光子励起の理論が出たのが1931年。レーザーによってその現象が実証されたのが1961年。パルスレーザーの登場によって2光子励起が生物学的に使われるようになったのが1991年。もうお気付きですね。30年周期なんです。この周期をもっと短くしなければ、と思います。とても2021年まで待てませんからね」

21世紀初頭。細胞機能探索技術開発チームがどのような革命を起こすのか楽しみである。



図⑥

図⑦

2002年7月、政府は「知的財産戦略大綱」を策定し、知的財産をもとに製品やサービスの高付加価値化を進め、経済・社会の活性化を図る「知的財産立国」の実現を国家目標と定めました。その実現のために、大学や公的研究機関等における知的財産の創造、保護、活用を重要な戦略と位置付けています。当研究所は、設立以来、研究成果の社会への還元を重視する伝統を受け継いできました。さらに1997年から、発明者に対する発明補償の拡充、特許出願を推進する「パテントリエゾンスタッフ」や企業とのパイプ役となる「実用化コーディネーター」の配置、「理研ベンチャー」制度の創設、企業との共同研究の促進など、先駆的な実用化推進策を講じて、知的財産を創造、保護し、活用する体制を強化しています。

### 実用化・技術移転の伝統

当研究所は、1917年に財団法人理化学研究所として設立されました。1921年に第3代所長に就任した大河内正敏は、“研究者

の自由な発想に基づく基礎科学研究を進めながら、その研究成果を日本の産業の発展に役立てることも理研の責務である”との方針を立て、日本のベンチャーの草分けともいえる理研産業団（理研コンツェルン）を育てました。理研コンツェルンは1939年には63社、工場数121を超え、製品は合成酒、陽画感光紙、ピストンリング、ビタミン剤など多岐にわたりました。

戦後、理研コンツェルンは解体されましたが、リコー、リケン、理研ビタミンなど多くの企業が技術や事業を受け継ぎ、独自の発展を遂げています。

1948年からは、株式会社科学研究所として、ペニシリンやストレプトマイシンの製造や液体酸素製造装置など、研究開発の成果の活用で研究費を賄いました。

1958年に特殊法人理化学研究所となつてからも、研究成果の普及を目的として、保有する特許のライセンスを積極的に企業に提供し、多くの特許が一般企業の手によって実用化・製品化されています。例えば、身近な製品として、アルカリセルラーゼ製法による花王の洗剤「アタック」などがあり

ます。ライセンスの対価である実施料収入で、累計金額が1億円を超える製品が、10件以上あります。

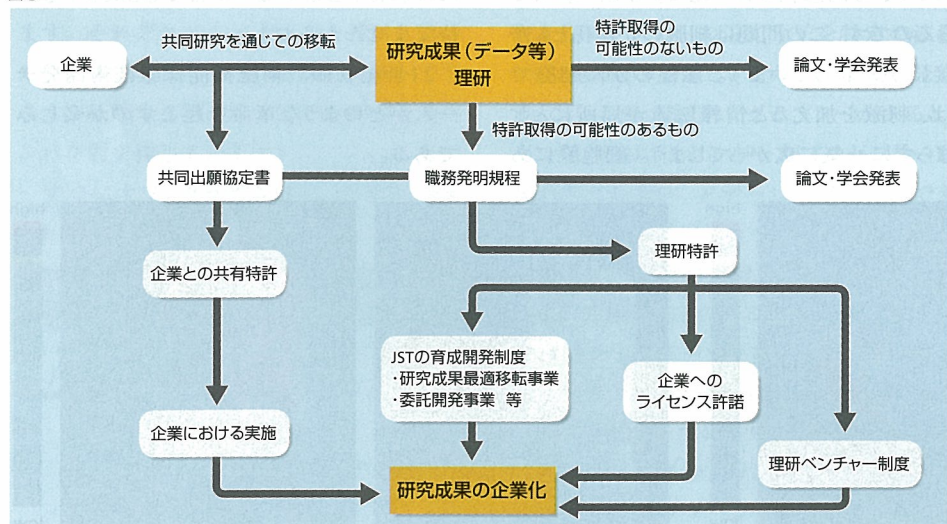
これらの実績は、組織内TLO（技術移転機関）ともいべき部署の存在や、理研研究者の知的財産への意識の高さなどの伝統によるものだといえます。その伝統を受け継ぎ、さらに強化すべく、1997年からさまざまな実用化推進策を講じています。

### 知的財産への意識の強化

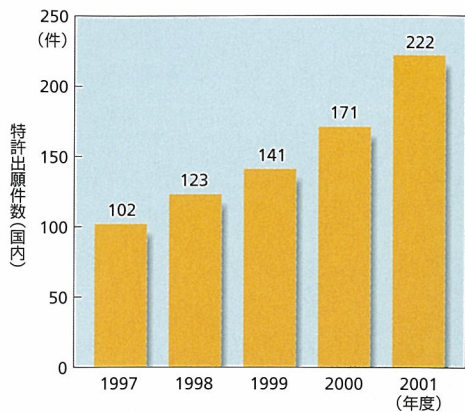
図①が研究成果の実用化への流れです。研究者が研究成果を生み出した場合、特許取得の可能性のないものは、そのまま論文や学会で発表します。特許取得の可能性がある場合には、研究者は「職務発明規程」に基づき、「発明届け書」を提出することとしています。特許出願前に発表すると、公然知られた「公知」の技術と見なされ特許権が得にくくなるからです。

理研では特許セミナーを随時行い、特許の重要性や理研の制度を説明したり、特許取得の専門家の講演などで研究者の特許意識を高めています。また、「パテントリエゾンスタッフ」を配置し、特許となり得る発明の発掘を積極的に行い、研究者と弁理士とのつなぎ役として、効率的な特許出願を推進しています。

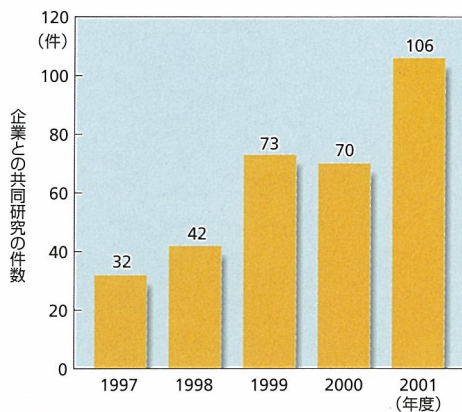
1997～98年に職務発明規程を改正し、発明者に対する発明補償を拡充しました。発明者が特許を受ける権利をすべて理研に譲渡した場合、特許出願時に特許1件につき1万円（新設）、登録時に2万円（以前は1万円）の補償金を支払います。さらに実施料収入があった場合、年収金額が500万円以下の場合には50%（以前は収入額に応じて15～30%）、500万円超で40%







図②



図③

図①：理研の研究成果の流れ  
 図②：特許出願件数(国内)  
 図③：企業との共同研究の件数  
 図④：「理研パテント情報」

監修：研究調整部 部長 梶田太三郎  
 研究調整部 技術展開室 室長 松川健二

(10%)、1000万円超で30%(7%)、5000万円超で20%(5%)を実施補償金として支払います。

以上のような推進策等もあって、特許出願件数は図②のように着実に増加してきました。

## 企業との共同研究の推進

理研では基礎科学研究が主流なので、研究成果を実用化に結び付けるには、初期段階から企業と共同研究することが有効です。共同研究においては理研も研究費の一部を負担する「産業連携研究制度」を設けたり、研究交流施設の整備を進めています。共同研究の件数も急増しています(図③)。

共同研究で生まれた成果が発明を生み、特許出願に値すれば、権利の持ち分などを話し合い「共同出願協定書」を作成した上で特許出願し、企業との共有特許権を得ます。企業はその共有特許権に基づき事業を行い、収益の一部は理研の収入として還元されます。

## 「理研ベンチャー」制度の創設

特殊法人である現在の理研では、特許をもとに事業として製品を製造・販売する「特許発明の実施」は行いません。理研の特許発明を実用化するには、企業と実施契約(ライセンス契約)を結ぶ必要があります。実施企業との連携強化のためのパイプ役として、「実用化コーディネーター」を配置しています。

特許出願・権利化されたものは、特許庁発行の特許公報等にすべて掲載されるので、企業側から理研にアプローチしてくる場合があります。しかし、そのような受け

身だけではなく、実用化コーディネーターが企業側に積極的なセールス活動を行っています。あるいは科学技術振興事業団(JST)の「育成開発制度」を利用して、特許発明の実用化を企業に委託したり、共同研究をする方法もあります。

企業では実用化しにくいもの、あるいはノウハウを持っている発明者自身が行った方が早く実用化できる技術は「理研ベンチャー」で実施することもあります。理研ベンチャーは、大学や他の公的研究機関に先駆けて1998年に設けられた理研独自の制度です。研究者自らが、理研の研究成果を実用化することを目的として設立した企業に対し、理研が支援します。理研は、出資こそしませんが、理研ベンチャーへ独占的にライセンスを与えたり、理研との共同研究において必要なスペースや研究施設等の使用を認めたり、理研職員の兼業や出向を許可するなど、さまざまな支援措置を講じています。2002年8月現在、12社が活動しています。

## 「知的財産立国」実現へ向けて

2002年6月末現在、理研保有の特許権数は824件、実施契約を結んでいる件数は130社(関連特許権等285件)に上ります。

基礎科学研究の成果を特許化し、実施契約を結び、製品などとして販売され、実施料収入が得られるまでには長い年月がかかります。1997年以降の実用化推進策の本格的な成果が現れるのはまだ先のことですが、理研ベンチャー等で成果が出始めたものがあります。

特許は出願や審査請求時、さらに特許権を維持するために、かなりの経費がかかります。国内の特許では、特許権の有効期限

である出願から20年間の累計で約200万～250万円かかると試算されています。実施料収入と経費の収支の意味からも、研究成果を見極めて特許の質を高め、より良い形で企業に実施してもらうことが必要です。

それには企業との共同研究を含め、産業界のノウハウや人材を活用することが鍵となります。パテントリエゾンスタッフや実用化コーディネーターとして、技術開発や特許分野で実績のある、市場動向に明るい企業出身者を積極的に登用しています。

また、実施料収入が研究費自体に還元され、さらに新たな知的財産が拡大再生産される「知的創造サイクル」の仕組みを整備することも重要な課題です。

今後、政府の施策と連携しながら、さらに実用化への取り組みを強化し、「知的財産立国」の実現へ向けて、「理研の責務」を果たしていきます。

理研の特許情報は、ホームページで随時、公開しています。また年4回発行の「理研パテント情報」(図④)もご希望の方にお送りしています。

【特許に関する問い合わせ先】

研究調整部 技術展開室

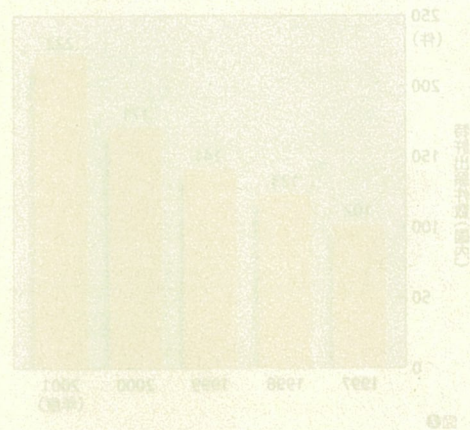
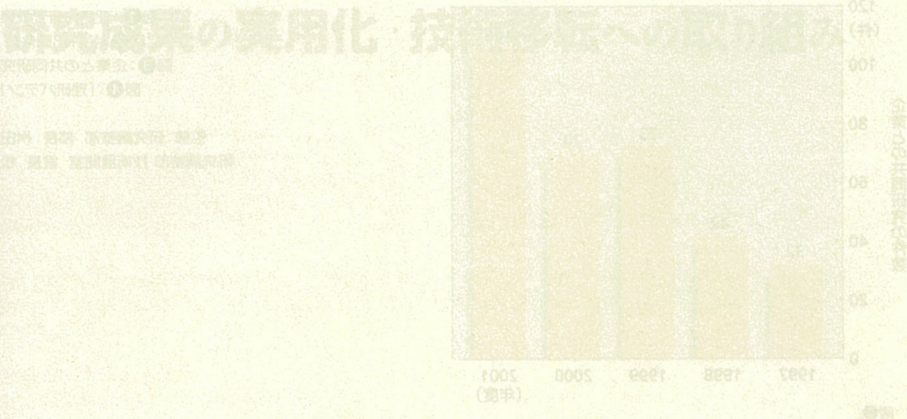
TEL:048(467)9262

jitsuyou@postman.riken.go.jp

chizai@postman.riken.go.jp

図④





## 第24回理化学研究所科学講演会を開催

当研究所の研究活動を広く一般の方々に紹介する「第24回理化学研究所科学講演会」が7月8日、神戸ポートピアホテル(神戸市中央区)で行われました。今年は、神戸研究所の開所を記念して開催し、「発生・再生研究が切り拓く世界」をテーマに、理研発生・再生科学総合研究センターの5人の研究者が講演、発生・再生科学や再生医学について分かりやすく解説しました。会場には多くの市民や企業関係者らが訪れ、約540名の来場者がありました。

アンケート結果では、「興味ある内容と同時に倫理的問題の意見も大変良かった」、「大変面白かったです。継続してこのような機会を作ってほしい」など、総じて講演に対して好意的な意見が寄せられました。また、今後のテーマとしては「発生・再生科学」のほか、「遺伝子工学」や「ナノテクノロジー」にかかわる要望が多く出されていました。

講演内容(【】内は講演者名・敬称略)は以下の通りです。———1

### ●発生・再生とは？【竹市雅俊】

私たちの体は、1個の受精卵から作られ、その過程が「発生」です。一方、「再生」は、体の一部が傷ついたとき、修復される現象です。体のつくり方は遺伝子の中に暗号として組み込まれており、その暗号が解読され、具体的な体になります。この自然の現象が、医学的応用につながるものが期待されます。

### ●動物の体造り【相澤慎一】

われわれほ乳動物(脊椎動物)と昆虫(節足動物)とでは、根本的に体の造り方が違います。しかし、地球上に存在するすべての動物は、約5億5000万年前のカンブリアという時代に海で栄えた動物の子孫です。

これら、さまざまな動物の体造りのメカニズムについて、遺伝子や分子からの解析が進められています。

### ●動物の模様をつくる化学反応の波

【近藤滋】

動物の皮膚には、さまざまな模様が存在します。しかし、皮膚の下の内部構造は、模様とまったく似ていません。イギリスの数学者チューリングは、模様は特殊な化学反応がつくりだす「波」とあるという仮説を提唱しました。この仮説は、最近の研究から事実であることが証明され、動物の形づくりの過程でも働いている可能性があることも分かってきました。

### ●切っても切ってもプラナリア…

再生の不思議【阿形清和】

再生能力の高い生き物から再生の仕組みを学ぶことは、再生研究にとってとても大切です。プラナリアは、どんな切り方をされても不死身に再生してしまう、極めて再生能力の高い動物です。このプラナリアの研究を、細胞や遺伝子レベルで進めることによって、再生の仕組みについての、重要な手掛かりを見つけていることができます。

### ●再生医学の夢【西川伸一】

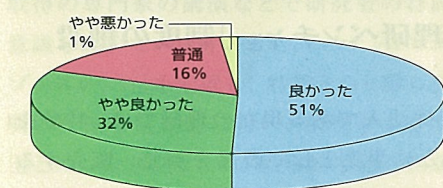
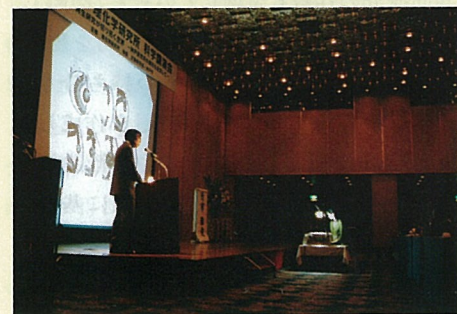
“人が、病をふりかかる定めとしてあきらめるのではなく、定めと戦いを挑むようになったのはいつからであろうか？”この定めと戦う医学の大きな分野のひとつが、入れ歯、眼鏡、人工関節、人工腎臓など、失われた機能や組織を取り戻すための再生医学です。そして今、これまで難しかった“生きた細胞を再生医学に使う”可能性が出てきました。

## 「神戸研究所」が開所

発生・再生科学総合研究センターを擁する「神戸研究所」の開所式が7月8日、神戸市中央区の同研究所で行われました。開所

式には、文部科学省の青山丘副大臣や総合科学技術会議の井村裕夫議員、矢田立朗神戸市長、藤本和弘兵庫県副知事ら、来賓約100人が出席し、同研究所の門出を祝いました。また、開所式に先立ち、最先端の研究装置をそろえた同研究所の施設を公開しました。

神戸研究所は、本年4月1日に開設されました。同研究所には発生・再生科学を体系的に研究する中核的基礎研究拠点として、外部の研究・医療機関との連携を図りながら、再生医療の実現を目指す「発生・再生科学総合研究センター」が設置されています。———2



今回の科学講演会について



祝辞を述べる青山文部科学副大臣



**遠山文科大臣 神戸研究所を視察**

遠山敦子文部科学大臣は7月9日、理研神戸研究所発生・再生科学総合研究センターを視察しました。センター概要説明に先立ち、隣接する先端医療センターの研究棟にて、笹井芳樹グループディレクター(GD)が再生医療について解説。遠山文科大臣は、実際に万能細胞(ES細胞)を観察しました。その後、神戸研究所に移動し、小林俊一理事長、竹市雅俊発生・再生科学総合研究センター長らが研究所の位置付けなどを説明しました。さらに、阿形清和GD、松崎文雄GD、杉本亜砂子チームリーダーが、それぞれ、プラナリアの再生能力や神経幹細胞の発生、線虫のゲノムについて解説しました。

今回の視察は、「知的クラスター(集積)創成事業」の現状を確かめるために行われました。神戸市では、知的クラスターとして発生・再生科学総合研究センターを中核研究機関に位置付け、医療産業都市構想を推進しています。——— 3



**第1回産学官連携推進会議に出展**

当研究所は6月15、16日、国立京都国際会館で開催された「第1回産学官連携推進会議」(主催:内閣府、(社)日本経済団体連合会、日本学術会議)に出席するとともに、展示の部に出展しました。会議には、産学官連携の飛躍の推進に向けた具体的な課題の解決に向け、産学官連携の推進を担う第一線の実務者が参加。研究協議や技術移転などに関する情報交換が行われ、新技術・新産業の創出を加速させる絶好の機会となりました。当研究所は、会場内に設けられた展示ブースにおいて、実用化が期待できる「3次元内部構造顕微鏡」、「生体適合性材料」、「近接場光学/原子間力顕微鏡複合システム」、「テラヘルツイメージング」を紹介しました。

**横浜研究所の研究施設を一般に公開**

理研横浜研究所は7月20日(海の日)、研究所の一般公開を行いました。一般公開では、タンパク質の構造解析に用いられるNMR

(核磁気共鳴)装置が収められた研究施設を公開したほか、各研究チームの研究内容を紹介するパネルなどを展示しました。さらに一般向けの講演会も開催され、ゲノム科学総合研究センターの和田昭允センター所長が「生命とは一体なんだろうか?」、植物科学センターの杉山達夫センター長が「植物に学び、植物を活かす」、免疫・アレルギー科学総合研究センターの谷口克センター長が「驚異の免疫システム」、遺伝子多型研究センターの前田士郎チームリーダーが「糖尿病で腎臓を悪くしないために!」と題して最先端の研究成果を紹介し、多くの来聴者でにぎわいました。また、小中学生を対象としたDNAの抽出実験「DNAを見てみよう!」も大盛況でした。当日は天候にも恵まれ、家族連れなど約1,050名の来場者がありました。——— 4

**小林理事長、宮林理事が再任**

小林俊一理事長、宮林正恭理事が8月1日付で再任しました。

**展示会出展のお知らせ**

当研究所は研究成果を広く一般の方に知っていただくため、下記の展示会に出展します。皆さまのご来場をお待ちしております。

【After 5 years ~近未来テクノロジーエキシビション~】

場所:丸の内ビルディング 1階アトリウム、7階交流スペース、7階ホール

東京駅丸の内口 徒歩1分

日時:平成14年10月4日(金)~30日(水) 午前11時~午後7時(予定)

入場:無料

【北陸技術交流テクノフェア2002】

場所:福井県産業会館

会期中は、JR北陸本線福井駅東口より無料バス15分

日時:平成14年10月23日(水)~25日(金)

(ただし、23日はプレイベント、展示会(理研出展)は24日・25日)

午前10時~午後5時(25日は午後4時)

入場:無料

大学院博士課程に入学したばかりの4月、助手の先生(駒野先生、現・東京都立大学教授)が「留学したい者はいないか」と言った。私は思わず「行きたい」と名乗り出た。ポストクの募集だったが、先方からすぐにOKが出た。その日から修士研究の論文投稿と渡米の準備が一気に始まった。ある朝、起きると突然「片頭痛」に見舞われた。これが初めての経験で、その後1度もない。そんな忙しい毎日のある日、指導教官だった助教授が、自分の留学話をしてくれた。1つだけ覚えているのは、「薬剤耐性プラスミドの環状DNA構造を、初めて電子顕微鏡でとらえることに成功し、人に話したくて電顕室を飛び出した」という話。「でも、その日はXmasの夜で誰もいなかった。けどこの夜は絶対にいいことがあるよ」の一言が耳に残った。6月末には大学院を休学して、3年間の博士研究をするため、駒野先生に連れられアメリカへ旅立った。

ニューヨークJFK空港から約50マイル東、ロングアイランドの北海岸沿いのほぼ中央に、留学先のニューヨーク州立大学ストーンブルック校が、のどかな自然に囲まれてあった。到着して新しいボスとなる井上正順・すみ子両先生(現・ニュージャージー州立大学教授)にあいさつを済ませ、さっそく用意された実験に取り掛かった。この日から研究に没頭する3年間は始まった。研究テーマはいくつか与えられたが、折に触れ少しずつ増えていった。ラボは世界各地から集まったポストクと大学院生、30数名がひしめき合う刺激的な環境で、おのずと実験に身が入った。留学は成功で、帰国後すぐに論文博士号を取得できた。

さて、ようやく本論に入る。研究はおおかた順風満帆だったが、1つだけかなりてこずったテーマがあった。大学院生のTom Yeeが粘液細菌の一種*Myxococcus xanthus*のゲノムにある反復配列を解析しており、二本鎖ゲノムDNAを変性-再会合した後、S1ヌクレアーゼ処理する実験(未会合の一本鎖部分を切断除去し、会合しやすい高頻度反復配列を検出することが目的)で、ヌクレアーゼ処理を忘れてポリアクリルアミドゲル電気泳動をしたことがきっかけで、この細菌には遊離した奇妙な低分子DNAが多コピー含まれていることを見つけ、msDNA (multicopy single-stranded DNA)と名付けていた。私には別の種の*Stigmatella aurantiaca*が持つmsDNAの構造を解析するテーマが与えられた。DNA配列はTomが開発した手法で決まった。ある日、今度は私がRNA分解除去ステップを忘れたままDNAサンプルを調製して電気泳動にかけてしまった。ゲル一面RNAで覆われ、目的の低分子DNAはまったく見えない。そのことを同僚の大学院生Anil Dhundaleに話すと、「ゲルごとRNA分解酵素液に浸したらいいよ」と乱暴なことを言った。冗談とは思ったが、一応、ゴミ箱から崩れかけのゲルを拾い出し、親友に言われたようにやってみると、なんと、くっきりと浮かび上がり、しかもいつもとは違った高分子の位置にだ。ここからが1年半かかった。このDNAにはどう考えてもRNAが含まれるはずだが、その構造決定がうまくいかない。いろんな方法を試し、ことごとく失敗した。もちろん、うまくいく日が訪れた。暗室で現像液から引き上げたばかりのX線フィルムを安全光にかざして、興奮した。RNA配列がくっきりと感光していた。慌ててその後の処理を済ませ、半乾きのフィルムを持って誰かいないか廊下を走り回った。Xmasの夜、ラボには誰ひとりいなかった。たまたまAnilに電話した。翌日、Anilと一緒に飛び上がって喜んでくれた。「やっぱり、Xmasの夜には起きるんだ」。

帰国後、Anilとはしばらくして音信不通になった。今春のこと。あるコミュニティから、よくあるポストク募集のEメール配信があった。なんとアドレスにAnilらしい名が入っているではないか。半信半疑でメールしてみたところ、2週間ぐらいして返信があった。Anilも自信がなかったらしく、理研ホームページのラボ紹介サイトにたどりつき確信したようだ。「おれはすっかり白髪が増えた」とあった。私も同じだ。あれから17年たったのだから。当時は冷静な性格と自分では思っていたが、がむしゃらに進んだ日々を思い出した。あの日からXmasの夜に実験したのは1度だけ。

脳科学総合研究センター 分子神経形成研究チーム  
チームリーダー●古市貞一

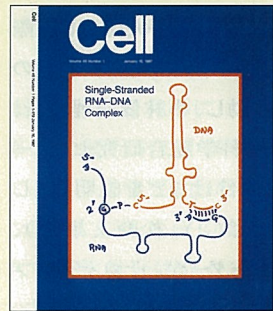


写真1: State University of New York at Stony Brook。中央は Health Science Center。

写真2: 週末のホームパーティの後。中央で見つめ合う親友のAnil(左)と私(右)。

写真3: この研究は続きページで2報に分けてCell誌に掲載された。この号の表紙はこの研究を高く評価してくれたCell誌編集長のB. Lewinによるフリーハンドの線画で、こんな簡単な表紙はいままで見たことがない。この成果はその後、バクテリアで最初の逆転写酵素の発見につながった。

## 理研ニュース

# 9

No.255: September 2002

発行日——平成14年9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

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(古紙100%)を使用しています。