

# RIKEN NEWS

No. 271 January 2004

1



## 2 年頭のあいさつ

新しい年を迎えて  
理事長 野依良治

## 3 特別企画

化学を展望する  
化学の新しい地平を目指して

## 7 SPOT NEWS

遺伝情報複製過程における  
異常検出機構を解明  
高密度なDNAチップを用い、  
複製停止複合体の中心タンパク質を同定

躁うつ病のテラーメイド治療に  
つながる分子メカニズムを解明  
双子における遺伝子の動きの違いから

## 9 特集

独立行政法人 理化学研究所  
中期目標・中期計画  
小川智也理事に聞く

## 11 TOPICS

2003年 理化学研究所科学講演会を  
開催

バイオ・ミメティックコントロール  
研究センターの研究施設を  
一般に公開

「第5回 国際新技術フェア2003」に  
出展

新チームリーダーの紹介

## 12 原酒

続・新ビタミンPQQ物語

## 新しい年を迎えて

理事長 野依良治  
NOYORI Ryoji



新年あけましておめでとうございます。

理化学研究所が独立行政法人として、また、私も理事長として初めての新年を迎えました。昨年、私は記者会見等で、理事長をお引き受けすることは私の人生にとって大きな転機となると申し上げましたが、実際に新しい研究所に着任してさまざまな新たな経験を致しました。特に、いろいろな方々にお会いして感じたことは、独立行政法人理化学研究所に対する一般社会や産業界、さらに国の期待が予想以上に大きいということです。事実、理研のこれからの活動は間違いなく、わが国の科学技術全体の振興に大きく影響しますので、今後の運営は極めて重要です。国の内外の動向と要請を見据えて、新しい事業を計画するとともに、これまでの事業の見直し、効率化も検討する必要があります。そこでは私たちの自律性が問われます。研究所の経営は単に財政面の視点だけでなく、もとより研究者の視点からも適正でなければなりません。私のこれまでの経験や現役研究者としての立場を生かし、皆さんと一緒に今世紀にふさわしい理想の研究所をつくりたいと思います。現実には、理研の広範な研究分野やその運営方法を考えますと、何から優先的に手をつけるべきか判断が難しいこともありますが、時間だけは容赦なく経過します。私が責任を持つ中期計画の4年半は瞬く間に過ぎるのではないかと危機感を抱いております。

私自身、昨年は理研のすべての研究現場を見て回りましたが、あらためてその力強さと素晴らしさを感じたところです。研究領域の広さ、それらに対する深みのある取り組み、さらに



数々の研究成果を見てみますと、理研にはまさにわが国の科学技術の中核としての底力があります。大いに自信を持ってください。要はこれらをさらに積極的に生かすことがわが国にとって必要であると痛感しました。

ところで、昨年、科学関係の特殊法人のいくつかが独立行政法人化したことに続き、今年は国立大学が独立行政法人化されます。一部の大きな大学は、教育の部分を除くと、比較的、理研に近い存在の法人となるのではないかと思います。従って、一層、理研としての個性の明確化が求められ、大学との差別化が必要になります。この観点から、今年は歩みを確実にしていかなければなりません。その一つとして、産業界との連携を強めるための新しい融合連携制度を設けました。理研に蓄積した、また新たに生まれつつある研究資産を活用して企業のニーズに適合した研究課題を共同で進めることとし、これをもとに企業がいち早く実用化を進めることを支援します。技術開発は厳しい国際競争で、スピードが肝心です。理研の知的財産についての考え方やその運用組織の見直しも必要です。また、研究所の活性化のためにテニユア制度や年俸制の一部導入、業績評価制度の検討など人事的な面での見直しも行います。さらに、研究プライオリティー会議の本格的な活動を進め、将来を見据えた研究分野や柔軟にして機敏な研究の進め方を検討し、研究の方向性をいち早く見定めていく必要があります。このように、独立行政法人化を機に改革を進めることは、もとより理研に、より研究を進めやすい環境を構築するとともに、さらにわが国の科学技術全体の水準の向上に寄与することです。

理研がわが国における輝ける存在であってほしいと願い、理研に働く皆さんとともに、私たちに対する社会の負託を真剣に考えたいと思います。理研を外から応援して下さる各界の方々のご意見に耳を傾けながら、今年も理研の牽引力として、全力を尽くしたいと思います。皆さま方のご支援ご協力をお願い致します。

R



# 化学を展望する

化学の新しい地平を目指して

出席者 <sup>のより</sup>野依良治 理事長

伊藤幸成 細胞制御化学研究室 主任研究員

加藤礼三 分子物性化学研究室 主任研究員

くにたけ 国武豊喜 フロンティア研究システム  
トポケミカルデザイン研究チーム チームリーダー

コウ ショウミン 侯 召民 有機金属化学研究室 主任研究員

和田達夫 超分子科学研究室 主任研究員

よりのな 井上頼直 理事(司会)



左から伊藤幸成氏、井上頼直氏、国武豊喜氏、野依良治氏、加藤礼三氏、和田達夫氏、侯 召民氏。

**井上(司会)：**理研の化学研究は、和光本所に物質科学棟ができて設備も良くなったと思います。さらに野依先生という非常に大きな環境が加わった。今日、ここにお集まりでない化学系の先生も何人かいますが、理研の化学研究はこれから何をやっていくべきかを話し合っていたいただきたいと思います。まず野依先生からお願いします。

## はじめに

**野依：**私は昨年10月1日に理事長に就任しました。いわゆる「理研精神<sup>\*1</sup>」を継いでいくことが、時代を超えて大切じゃないかと思っています。基礎科学で日本を代表する、また国際水準の研究をすること。その成果を社会に還元するという。その中から産業技術が生まれれば良いと思っています。これまで理研の化学分野の何人かの研究者にお目にかかり、先端的な大変レベルの高い仕事をされている。そういう印象を持ちました。心強い限りです。

**井上：**科学の歴史の中で、化学の重要性もいろいろな意味で変わってきています。今日は皆さんにご自身の研究内容、理研の化学研究の問題点、日本の化学研究の問題点、化学研究の今後の展開、そのような項目についてお話しいただきます。まず抱負を二言三言、お話しになっていただけたらと。では、伊藤主任からお願いします。

**伊藤：**理研に入って約20年です。私の研究室では主に真核生物が細胞の中につくる糖鎖、複合糖質を対象にして、合成化学的な研究を行っています。タンパク質の多くは糖鎖が付いています。細胞の中にはいろいろな生体分子がありますが、その中で糖鎖は構造と機能を一義的に関連付けるのが難しいところがあります。そういった視点から、化学の力でバイオロジーに寄与していきたいと思っています。

**加藤：**東大の物性研究所から理研に来て4年がたちます。化学の一番の重要なところは、ものをつくるということ。それからものの性質を熟知していることです。私自身は、具体的には有機分子、金属錯体のような分子を使って、金属、半導体、超伝導体といった電子機能物質をつくる仕事を進めています。私の研究室は半分が物理の出身、半分が化学。そういうメンバー構成にすることは、研究

が非常にスムーズにいく。このようなメンバー構成が可能となる理研の特質は、われわれの分野では有利だと考えています。

**国武：**これまでの材料が、だいたい空間的な広がり、ある形を持っているものだけなのに対し、4年前に始まった「時空間機能材料研究」は、生き物が持っているような特性、つまり時間的要素をもっと人工材料に入れていくことを主な狙いとしています。その中の一つが、私が直接担当しているトポケミカルデザイン研究チームです。大変難しい大きなテーマです。私自身は以前から2分子膜のような分子の組織化という研究をやっています。理研に来て、時空間機能材料と無機の超薄膜を始めました。

**侯：**生まれは中国で、理研には14年くらい前、基礎科学特別研究員として入りました。日本語を勉強したのは大学を出た後で、こういう座談会が一番苦手です(笑)。私の有機金属化学研究室の研究対象は、有機物と金属イオンを併せ持つ錯体化合物でその結合の反応性を解明し、制御する有機化学と無機化学の学際領域の分野です。理研の特徴を生かして新しい錯体をつくって世の中にない触媒を開発し、世の中に役立つような新しい反応を開発することを目指しています。

**井上：**ベンチャーを始められましたね。

**侯：**良い成果も出ていますが、工業化まではコストなど、克服すべき課題がまだたくさんあります。

**和田：**私はもともとは合成化学の出身で、理研に入って初めは導電性高分子へのイオン注入を研究しました。私の研究室は、生命科学と高分子科学を結び付けて、スーパ・モレキュラー・ケミストリーとして分子認識の観点から成功している超分子を対象として合成化学と物性物理を融合した材料研究を行っています。情報処理、演算、記録、表示という機能を出すような超分子材料を開発していきたいと考えています。

## 化学の特徴 — ものづくりと物性研究

**井上：**やはり化学の本質はものをつくること。理研の中には、ものをつくる化学とその物性を測定する、二通りの流れがあると思います。そのバランスについて何か意見はありませんか。

**野依：**ほんとうはものに基づく機能を見つけることが大事です。理研は総合的な科学研究所ですから、さまざまな分野の人



が最初から一堂に会して切磋琢磨しながらやる。研究というのはスピードが相当大事だと思います。

**井上:** 大学ではものをつくるという上では、学生さんがたくさんいて、大きな研究室でドットやっている。

**国武:** 理研は学生が占める割合は少ないわけです。しかし一騎当千の人がいるということで、テーマの展開とか、上手に運営すれば、大学に比べるとやりやすいはずです。

**加藤:** 乱暴な言い方をすると、理研は教育する場所ではない。この分野を新しくやりたいといったときに、その専門家をダイレクトに呼ぶことができ、スピーディーに分野を展開できる。

**侯:** われわれが取り扱っている有機金属錯体は、反応性が高く不安定なものも多いので、ある程度の技術と経験がないとなかなかつくれない。理研は設備もあるしパーマネントの職員もいますので、継続性があるって、新しい錯体の開発については理研の特徴が生かされていると思います。

**加藤:** 人件費に割り当てられる予算を獲得するということが非常に重要です。当初の予定から削られるのが一番困ります。

**侯:** ポストクが削られると研究しづらくなると思います。そういう面で、財源の確保が必要かもしれませんね。

**加藤:** 特にものをつくるというのは人が一番重要です。装置うんぬんの問題ではない。

**和田:** ただ、材料科学では量が要る場合があります。ポストク中心だと、たくさん作りなさいとはなかなか言えない。技術者がいて、物性測定のための量を作ってもらえる環境も必要だと思っています。

**国武:** 生物の場合、ネズミを飼うとか、細胞を扱うとか、さまざま



な技術者がたくさんいます。化学の方もテーマによっては技術者をかなり強化する必要があるかもしれません。

**野依:** いずれにしても一組織内でやることには限界があるわけで、研究室間で、あるいは産業界と、あるいは他の機関と迅速な連携作業をやることも大事だろうと思います。

**井上:** 伊藤主任のところは、合成した糖鎖の生物活性などは自分で測定しているのですか。

**伊藤:** 多くの部分は外部と共同でやっています。サンプルを渡したけれど、なしのつぶてになってしまっていることもありますので、最近は少しずつ自分のところでいろいろなことをできるようにしたいと思っています。

**野依:** アメリカのバイ・ドール法<sup>※2</sup>の一つの成果だと思うのですが、リサーチ・ツールは産学を問わず、ある契約に基づいて、できるだけ共有しようという動きですね。これが日本では徹底していないのが問題です。

## 化学の空洞化

**井上:** 理研は研究室間の協力が大学よりあるといわれています



が、決して十分ではないと思います。いかがでしょうか。

**和田:** 化学、ものづくりが案外、異分野間や異組織間の糊みたになる。われわれは非線形光学をやっていますが、BSI(理研脳科学総合研究センター)の研究者も脳の機能を切らずに見たいということで、脳の活動や血液と相互作用があって、屈折率や吸収率が変化したり、膜電位で色が変わるプローブ色素の要望がたくさんありました。そこで、ものづくりや分子、つまり化学が接着剤になり得ることを非常に強く感じました。

**加藤:** ものがつくれて、性質を一番熟知しているのが化学です。従って、化学の出身者は、他の分野でもその強みを発揮して重要な仕事を行うことができる。化学の出身で物理の教授や生物の教授になっている人はたくさんいますが、逆の例はほとんどない。ただ日本全体を見ると、それが化学を空洞化させている。他の分野の研究者が逆にこっちに入ってくないのは、化学固有の問題として取り組むべきものが見えてきていない状況なのかもしれない。理研だけでなく日本全体の化学の問題ではないかという気がします。

**井上:** 理研アドバイザー・カウンシル<sup>※3</sup>で、レビュアーの方か



ら、理研として化学系に分類した研究室以外にも化学の研究室がたくさんある、という批判をいただいたことが何度かあります。それだけ化学というのは、いろいろな格好で、いろいろな形で浸透している。

**伊藤**：理研の中で化学以外の何物でもないという研究室のみが化学に分類されていて、構造生物や物性物理のように少しでも外れていると化学系ではないと分類されてしまう。一つは言葉の魔術があります。生物科学という言葉がありますが、生物科学というと純粋な生物学でなくていいような雰囲気がある。それに対応する言葉が化学にはないのですね。

**井上**：ケミカル・サイエンスみたいな言葉があればいいんですね。

## 化学の総合科学化

**野依**：化学は依然として個別研究、あるいは改良型の研究が多いと思うのです。総合科学化しないと大きな発展は見られないと思うのです。化学は物質のサイエンスですから、すごいことができるはずなのですね。どのくらい学術に革命をもたらすようなことができるか、それはやはり総合化だろうと思うのです。

### 国武豊喜チームリーダー *KUNITAKE Toyoki*



**和田**：雑誌の『Science』で1990年ぐらいから数年間、モレキュラー・オブ・ジ・イヤー、「これがその年の分子だ」という特集がありました。91年はC<sub>60</sub>でした。理研でも集約的に合成化学だけをやるモレキュラー・ファクトリー(分子工場)でC<sub>60</sub>やカーボンナノチューブに代わるような理研印の分子をつくることができればいいと思います。

**国武**：つくると言うことで言うと、最近のナノテク。小さいレベルでいろいろなことが見えるようになり、一つ一つの分子を操作できるようになったわけですから、そういったものをつくるのが非常に大事な領域になってくる。

**野依**：発見について言えば、不確定性。これこそ大切で、C<sub>60</sub>の発見にしても、さまざまな発見はみんな偶然によるものです。不確実性こそ、新しい発見をするという方向でやっている科学者にとって一番頼りになるものです。発見は計画できません。しかし展望は必要で、化学にとってもグランドデザイン(基本的な計画)が必要だろうと思います。それから、やはり国益というものを考えなければいけないと思います。科学技術の多くのものは国際的に共通ですが、血税を使ってやっているわけですから、一般の国民、納税



者たちが満足するものでなくてはいけないと思うのです。

**国武**：国際協調という言葉にすり替わってしまうのですね。国益という言葉を使わないで済ませたい。国益というと軍事力につながる歴史があったからかもしれませんが。国際協調と国益は両方とも大事だけれども別物ですから。

**野依**：科学技術はやはり国際協調と国際競争の両方が必要なわけですから。国際競争力を持ったユニークなものをつくっていくということが、究極的には世界の健全な発展にもつながっていくのだらうと思います。それから総合というのは、さまざまな分野を連携するもので、何でもやるということではない。コストパフォーマンスも大事で、無限に資源はないわけですから。何かはやらない、ということも必要ですね。

## 理研の化学研究

**侯**：理研で私が感じたのは、好きなことが徹底的にやれる。妥協しなくてもいいということです。その過程で独自なものが生まれることを期待しています。

**井上**：理事会はときどき困り果てるのですが(笑)。

**加藤**：理研の良いところは、いろいろな分野を抱えている、研究所としての幅がある、ということです。学問のいろいろな流れに対応できる多様性の芽を何らかの形で持っている研究所が最後まで生き残る。理研はそういう形で生き残ってきたのでは。

**野依**：研究は萌芽期があり、成長・発展期があり、成熟期があるわけです。一つの研究テーマが続くのは30年が限度でしょうね。しかし研究は続いていくわけで、新たな30年に向けてベ

### 和田達夫 主任研究員 *WADA Tatsuo*





クトルを変えて発展させていくことが必要じゃないでしょうか。

**井上**：理研の化学の一つの特徴にナノサイエンスと密接なつながりがあるというあたりで、期待するもの、ご意見はありませんか。

**国武**：化学の持っている技術、サイエンスがいろいろな分野に広がって行って、もともとのところにはあまり残っていない。先ほどの空洞化が起こっているように見えます。しかし、分子的な考え方が生物も含め全部に広がって、化学が非常に大きくなったという見方もできます。今は、ものづくりと1個1個の分子が持つ性質が直接につながる研究ができるような状況になったわけですね。ナノサイエンス・ナノテクノロジーという軸に沿って生物や物理、いろいろなことをつないでいく。それは非常に大きな化学の一つの切り口にできると思うのです。

**野依**：それとせっかく横浜研究所と播磨研究所が中心となって「タンパク3000プロジェクト<sup>\*4</sup>」を推進しているわけですから、理研の化学は、その成果をいち早く利用すべきでしょうね。これから一番大切になるのはタンパク質と相互作用する小さな分子になるわけですから。

**井上**：GSC（理研ゲノム科学総合研究センター）でタンパク質の構造が分かったときに、適合する低分子化合物を理研で開発していこうという考えもあります。

## 科学と社会のグランドデザイン

**伊藤**：物理でも生物でもビッグサイエンス指向になっていると思います。化学はそもそもビッグサイエンスになじまないものではないかという気もしています。

**野依**：それに対応するのは総合化だろうと思います。GSCの和田昭允<sup>あきよし</sup>先生のヒトゲノムにしても、その間の進展を見ると、生物だけが頑張ったわけではない、物理だけが頑張ったわけではなく、さまざまな化学も入っているし、いろいろな技術がそこに投入されているわけです。ゲノム創薬にしても、そうなると思います。

**伊藤**：ナノサイエンスというのはSF的な面白さがある。ナノサイエンスは化学をアピールしていく意味では有効ではないでしょうか。

**国武**：ビッグサイエンスは、SPring-8みたいな大きな施設を使うというイメージがある。ただし統合や総合化という見方では、広がり大きいという意味でビッグサイエンス。

**野依**：化学独自のことで言えば、グリーンケミストリー、環境調

和型の製造化学。環境を損なうことなく、エネルギーを大量に使わないことを目指すべきです。しかし、今の化学だけではできない、生物も物理も、さまざまな知識を活用しなければできないと思います。

**侯**：今、高分子化学研究室の土肥義治主任が化学、生物、工学などいろいろな分野を集め、「環境分子科学」第2期を申請中です。

**和田**：例えば感光性樹脂は露光してエッチングして、最後は洗い流す。結局、捨てているわけです。捨てない材料でできれば、今までのプロセスをまったく変えることができる。そういう力が化学には潜在的にあるのです。

**国武**：これからの社会がどう変わるか。水素・燃料電池に代表されるエネルギー分散型の社会になる。バイオマスも含めると、ローカルなエネルギー生産型の社会になる。どこで何をつくるかが、今までの社会と違ってくる。われわれがそれにどう寄与するのか。どういう技術を、どういう科学を今やるべきか。

**野依**：20年先、30年先、世界がどうなっているのか。日本をどうするのか。グランドデザインができていないのですね。それによって、国武先生がおっしゃったように、科学技術のあり方も変わってくるわけです。それを議論しないことには、国益を見据えた科学の研究、科学技術の研究ができない。大河内正敏先生はそういうビジョンを持ってやられたわけで、その精神は今でもやっぱり続いている、続けるべきだと思うのです。誰のために研究しているのか、みんな考えなくてはいけない。

**井上**：自由な楽園<sup>\*5</sup>と大河内先生の話結び付けなければいけないのですね。

**野依**：理研の社会的責任は非常に大きいと思うのです。私は全体を統括する立場にありますが、自分が40年間やってきた学問を中心とした研究がさらに発展し、将来の理研の中核を占めるようになっていければ大変ありがたいと思っています。

**井上**：どうもありがとうございました。

**R**

### ※1 理研精神

（財）理研第3代所長、大河内正敏が築き上げた理研の伝統的精神。大河内正敏は1922年（大正11年）、物理部、化学部を廃止して主任研究員制度（人事、予算、研究課題などを主任研究員の自主性に任せるユニークなシステム）を導入した。また、自らの理論を実践し、科学を工業と一体化させて産学複合体である「理研産業団」を創り上げた。

### ※2 バイ・ドール法

1980年施行。米国連邦政府支援による大学における研究および開発から生じた発明の権利を大学側に帰属させることを定めた法律。この法律により、大学と企業との協力的分業が成立するようになった。

### ※3 理研アドバイザー・カウンスル

理化学研究所全体としての活動と運営全般に対してレビューを行い、評価を求める外部評価委員会。メンバーは世界的な科学者で構成される。

### ※4 タンパク3000プロジェクト

文部科学省が推進するタンパク質基本構造の網羅的解析、個別的解析を行うプロジェクト。わが国発のゲノム創薬の実現等を目指し、わが国の研究機関の能力を結集して、平成14年度からの5年間で、タンパク質の全基本構造の3分の1（約3000種）以上のタンパク質の構造およびその機能を解析し、特許化まで視野に入れた研究開発を推進する。

### ※5 自由な楽園

1932年（昭和7年）に理研に入所し、仁科（芳雄）研究室に5年間に在籍した朝永振一郎博士（1964年ノーベル物理学賞受賞）が「理研は『科学者たちの自由な楽園』だ」と表した。



## 遺伝情報複製過程における異常検出機構を解明

高密度なDNAチップを用い、複製停止複合体の中心タンパク質を同定

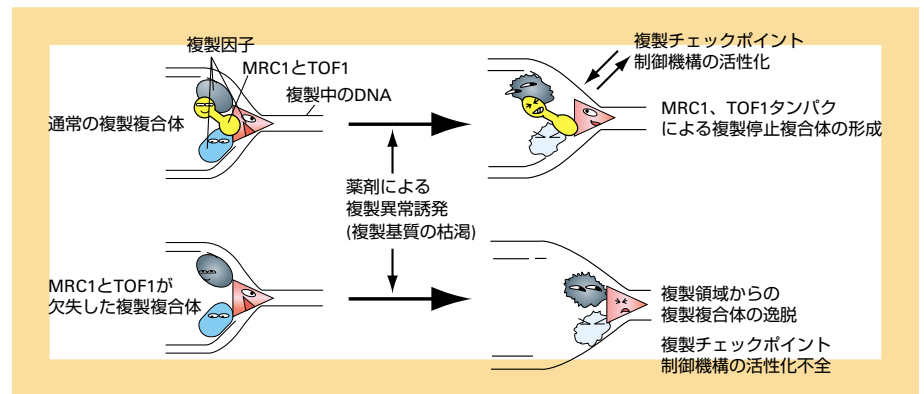
2003年8月28日、文部科学省においてプレスリリース

ゲノム上の遺伝情報が完全に維持されていくことは、生命の継承にとって必須である。この遺伝情報の完全性を保障する機構として、複製チェックポイント制御機構<sup>※3</sup>が存在する。DNA複製過程に異常が生じると、細胞は一時的に複製を停止し、異常を修復し、修復後、複製を再開する。この一連の反応は、複製異常により、複製をチェックする因子が活性化されることで制御されていると考えられていた。しかし複製のチェック因子が実際にどのように染色体の複製過程を監視しているのかは長い間不明であった。

本研究では出芽酵母の6番染色体全体を25塩基対の解像度で解析可能なDNAチップを用いている。このチップ上には6番染色体の塩基配列をくまなく25塩基対ずつの長さに区切って張り付けてあり、染色体の各領域を特異的に高精度で検出できるようデザインされている。このチップを用いて解析を行った場合、従来のDNAチップと比べて100倍精度が高い(従来のチップは1000-1500塩基対程度の解像度)情報が得られる。このDNAチップを使い、染色体上のタンパク質の挙動と複製領域を詳細にモニターする新しい技術(ChIP-chip法)を開発した。

ChIP-chip法を用いて、薬剤によって複製異常が誘導された染色体のダイナミクスを解析したところ、ある種の複製のチェック因子は複製異常が生じないと結合が見られなかったのに対し、2つの複製チェック因子、MRC1とTOF1<sup>※4</sup>のみは複製異常

当研究所は、高精度のDNAチップ<sup>※1</sup>を利用し、細胞が自らの遺伝情報を複製(コピー)する際の異常を検出する機構を解明した。理研ゲノム科学総合研究センターゲノム構造情報研究グループ(白髭克彦研究員、加藤由起ジュニアリサーチアソシエイト)による成果。細胞が染色体DNAの複製過程で生じる複製異常をどの機構でチェックし、回避しているかは不明であった。研究グループは精度の高いDNAチップにより、染色体上のタンパク質の挙動と複製領域を詳しくモニターする新しい技術(ChIP-chip法<sup>※2</sup>)を開発した。この技術を用い、薬剤によって複製異常が誘導された際の染色体の挙動を解析したところ、染色体複製過程そのものにチェック因子が複製因子の一部として組み込まれ、複製過程を監視していることを突き止めた。今後は、がん、老化などの遺伝的疾患の原因となる染色体異常を誘導する分子メカニズムを明らかにすることが期待される。



MRC1、TOF1タンパクの複製過程における役割

の有無に関係なく、複製因子として染色体複製過程そのものに組み込まれていることが明らかになった。さらに、“MRC1とTOF1は複製異常が生じた際に複製を停止させる役割を持つ”“複製の停止そのものが複製チェックポイント制御機構の活性化に必要である”“MRC1とTOF1は複製異常が起こった際に複製装置の統合性を維持する機能を持つ”ことを見いだした。

今回の発見は、あらかじめ複製装置に仕込まれたチェック因子により複製異常が感知され、まずこれらの因子により複製停止複合体の形成が誘導されること、さらに、この複合体は複製装置の完全性を維持し、引き続いて起こる修復反応の足場となることを示している(図)。

ChIP-chip技術の開発により、今までは想像するしかなかった遺伝情報とそれを制御しているタンパクの関係を実際に観察・解析できるようになった。また、MRC1とTOF1は出芽酵母からヒトまで保存されているタンパク質であるため、今

回の発見でヒトでも同様にゲノムの完全性を維持するためのがん抑制遺伝子としての機能を持つことが示唆された。本研究成果の詳細は、英国の科学雑誌『Nature』ウェブサイト上のオンライン・パブリケーション(8月28日付)に発表された。 R

### ※1 DNAチップ

ガラスや半導体などの基板の上に多種類のDNA断片や合成オリゴヌクレオチドを張り付けた物で、一般に大量の遺伝子の発現測定などに使われる。

### ※2 ChIP-chip法

ChIP(Chromatin Immuno-Precipitation: 染色体免疫沈降法)とDNAチップ(chip)による検出を組み合わせる方法。

### ※3 チェックポイント制御機構

複製や分配過程に異常が生じた際に細胞周期をその段階で止めて、異常が修復され、その段階が完了するまで次の段階に進めないようにする監視機構をチェックポイント制御機構と呼ぶ。

### ※4 MRC1とTOF1

MRC1はMediator of Replication Checkpointの略。遺伝学的解析により複製チェックポイント制御機構にかかわる因子として同定された。TOF1はTopoisomerase 1 Interacting Factorの略。トポイソメラーゼというDNAの構造変換にかかわるタンパクとして最初に同定された。

監修 ゲノム科学総合研究センター  
ゲノム構造情報研究グループ  
研究員 白髭克彦

## 躁うつ病のテーラーメイド治療につながる分子メカニズムを解明

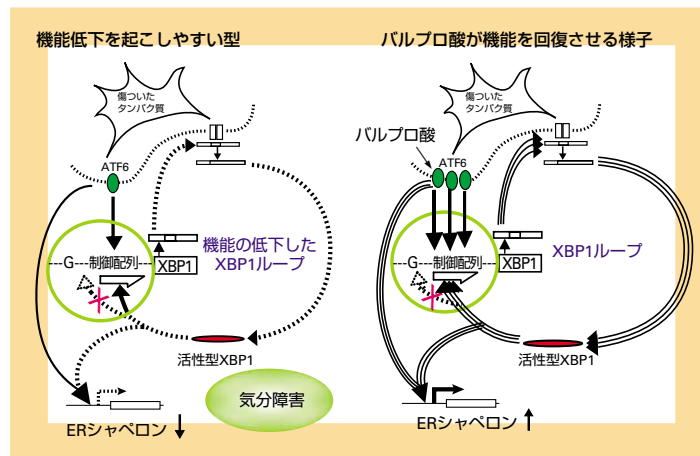
双子における遺伝子の働きの違いから

2003年9月1日、文部科学省においてプレスリリース

双極性障害(躁うつ病)は、躁状態とうつ状態という2種類の「病相」を繰り返す病気で、これまでに多くの遺伝子研究が行われたが、発症に大きく関与する遺伝子は見いだされていない。これは、躁うつ病が多くの因子により発症する疾患であり、これまでの遺伝病を研究する方法では、その原因を解明することが困難であったためである。研究チームでは、躁うつ病の発症の分子メカニズムを解明するため、一卵性双生児間の遺伝子の働きの違いを調べる新しい方法を考案して用いた。1人だけが躁うつ病にかかっている不一致双生児(一卵性双生児)の方々、2ペアに協力を依頼し、血液からリンパ球を培養した。このリンパ球で、約1万2000個の遺伝子の働きの違いを調べたところ、2人とも健康な双生児(0.8%)に比べて、不一致双生児では4%以上の遺伝子の働きの違いがあった。そして2ペアで共通に変化している遺伝子XBP1が、躁うつ病に関係があると考えられた。

この遺伝子(XBP1)の産物であるタンパク質には、自分自身の機能を強めるという正のフィードバック機構が存在する。このフィードバック機構の要になるDNA配列には個人差があって、この機能が低下する型を持っている人は、持たない人に比べ、約4.6倍躁うつ病にかかりやすいことを発見した。さらに研究チームでは、躁うつ病の治療薬3種のうちバルプロ酸のみが、XBP1を制御するATF6という遺伝子の働きを強めることで、XBP1ループの機能を正常化することを見いだした(図)。この正

当研究所は、躁うつ病の発症に「XBP1ループ」という分子メカニズムが重要な働きを持つことを世界で初めて解明した。理研脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チームの垣内千尋研究員、加藤忠史チームリーダーらの成果。本研究では、1人だけが躁うつ病を発症した一卵性双生児のリンパ球を調べ、XBP1遺伝子の働きの違いを見いだした。この遺伝子は、自らの作り出したタンパク質が自分自身の働きを強めるフィードバック機構(XBP1ループ)を形成、この機能が低下するDNAの配列を持っている人は、持たない人に比べ、約4.6倍躁うつ病にかかりやすいことを突き止めた。さらに、細胞内のXBP1ループの機能低下は、気分安定薬※1の中でもバルプロ酸のみにより改善されることがわかり、XBP1遺伝子の個人差が治療反応の予測に用いられる可能性が示唆された。本研究成果は、躁うつ病におけるテーラーメイド治療の開発等に大きく寄与するものと期待される。



### XBP1ループ

図左：黄緑色の○で囲んだ部分の遺伝子の塩基配列の一部がCからGに変わっていることによって活性型XBP1タンパク質が結合できなくなる。  
図右：気分安定薬の1つであるバルプロ酸によって、低下しているXBP1ループの機能が補完されると考えられる。

のフィードバック機構である「XBP1ループ」は、傷ついたタンパク質がたまったとき、これを修復する分子(ERシャペロン※2)を増やす働きに関与していると考えられる。XBP1ループが躁うつ病に関係するメカニズムは不明だが、XBP1遺伝子は脳でも働いていることから、何らかの形で躁うつ病の症状にかかわっていると推測される。

今後研究が進むことにより、XBP1遺伝子の個人差を躁うつ病に対する気分安定薬の治療効果を予測するための検査に応用できれば、テーラーメイド治療への道を切り開くものと期待される。また、XBP1を標的にしたより効果の高い新しい躁うつ病治療薬の開発研究を行うための手掛かりになると考えられる。さらに、感情や気分の制御にかかわる分子メカニズムについてはまだまだ不明な点が残っており、今回の成果は、脳内における感情や気分の分子基盤の解明につながるものと期待される。なお、疾患に関して不一致な一卵性双生児の研究か

ら疾患関連遺伝子を同定する方法は、この研究が初の成功例である。この方法は、他の精神神経疾患を含め、種々の疾患に幅広く応用可能と考えられる。本研究成果は、米国の科学雑誌『Nature Genetics』10月号に発表された。 R

### ※1気分安定薬

躁うつ病(双極性障害)の治療薬で、躁状態、うつ状態を予防・改善させる作用がある。リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピンの3種類が知られている。人によってどの薬が効くかには個人差があるが、それを判断する検査法はなく、これまでは医師の経験に基づいて処方されてきた。

### ※2ERシャペロン

ERIは、細胞内小器官である小胞体(endoplasmic reticulum)のこと。シャペロンは「介添役」が語源で、傷ついて立体構造がおかしくなったタンパク質に寄り添って、その立体構造を回復させる働きがある。傷ついたタンパク質が多量に蓄積すると、ATF6、IRE1という2つのセンサー分子およびXBP1を介してERシャペロンが増え、これらのタンパク質を補修する。

監修 脳科学総合研究センター  
精神疾患動態研究チーム  
チームリーダー 加藤忠史  
研究員 垣内千尋



# 独立行政法人 理化学研究所 中期目標・中期計画

小川智也理事に聞く

当研究所は、平成15年10月1日に独立行政法人として新たに発足し、文部科学大臣が定めた中期目標を達成するための中期計画を作成した。独立行政法人 理化学研究所は、何を指すのか。中期目標・中期計画の概要を中心に、理研の今後の展望を小川智也理事に聞いた。

## 新分野を開拓するとともに、社会的要請に応える

——中期目標・中期計画とはどのようなものですか。

**小川**：独立行政法人化によって各法人の自由度が増すことに伴い、責任を明確化し、外部から活動が見えるように透明度を高めることが求められます。そのため、所管大臣が3～5年の期間に達成すべき中期目標を設定し、目標達成のために各法人が中期計画を作成して公表します。理研の中期目標は文部科学大臣が定めます。今回の中期目標・中期計画\*の期間は平成15年10月～平成20年3月です(図1・図2)。

——中期目標では理研の使命をどのように定めていますか。

**小川**：理研は、80年以上の伝統と実績を誇る、自然科学におけるわが国随一の総合研究機関です。その伝統と特徴を生かして、新分野を開拓するとともに、社会的な要請に応える重点的な研究を行うことが、理研の使命として中期目標に定められています。

中央研究所では、物理学、工学、化学、生物学など幅広い分野にわたり、主任研究員が率いる研究室群がそれぞれ自由な発想に基づく基礎研究を進めています。各研究室で萌芽的な研究を行うとともに、各研究室間で連携して、既存の分野にとらわれない学際的な研究を推進し、新たな研究領域を切り開いていきます。

一方、各センター群では社会的な要請に基づく課題について一定の目標と期限を定め、国内外から優秀な研究者を任期制で集めたプロジェクト研究を進めています。例えば、高齢化社会の到来で発症数の増加が予想されるアルツハイマー病や、いまや国民の約3分の1がかかるアレルギー疾患について、脳科学総合研究センターや免疫・アレルギー科学総合研究センタ

ーで研究を行っています。また、2000年に発生・再生科学総合研究センターを立ち上げ、発生や再生の仕組みの解明、再生医療の研究なども精力的に行っています。

——総合研究機関としての今後の課題は？

**小川**：中央研究所や各センターが理研の縦糸だとすると、そこに横糸を通すように中央研究所と各センターとの間、あるいは各センター間の交流を今後さらに活性化して、総合研究機関の特徴を生かした学際的・総合的な研究を行っていく必要があります。例えば、「タンパク3000プロジェクト」\*6ページ注記参照の中核機関として、組織横断的な「構造プロテオミクス研究推進本部」を設け、ゲノム科学総合研究センター(横浜研究所)のNMR(核磁気共鳴装置)と播磨研究所の大型放射光施設SPring-8のビームラインを利用して、タンパク質の構造と機能を網羅的に解明する研究を行っています。これらNMR施設やSPring-8、和光研究所の重イオン加速器施設などの大型研究施設を開発・運用していることも、理研の大きな特徴です。大型研究施設を有効に活用して、国内外の研究者と共同研究を進めていきます。

横浜や神戸のような新しい研究拠点は研究成果を還元し、地域の知的クラスターの形成に貢献していきたいと思います。理科教育の視点からは地域の小中高等学校とのパイプの形成、地域の街作りの視点では、県や市との連携と協力関係を築く必要があります。

## 日本の科学技術システム改革を先導する

——独立行政法人化によって、研究システムや人事の面では、どのような改革を行っていきますか。

**小川**：中期目標では、日本全体の科学技術システム改革を先導することも理研の使命だと定めています。若い研究者の可能性を引き出し、その柔軟な発想力により新しい研究領域を開拓するシステムを築いていきたいと考えています。優秀な若手研究者に独立して研究を行う機会を提供する「独立主幹研究員制度」などの若手育成制度をさらに充実させていきます。

また、今後の科学技術システム改革では、知的財産立国への貢献が社会から強く求められています。理研で生み出される研究成果のうち、実用化が有望な発明の特許化して、うまく産業界へ技術移転していくシステムを築く必要があります。すでに産業界との連携強化を図るさまざまな取り組みを始めています。

例えば、先ほど述べた構造プロテオミクス研究において、「新規プロテオーム創薬共同研究制度(パートナー制度)」を設立し、製薬企業などとの共同研究を開始しました。パートナー制度は、知的財産を築いていく過程の共同研究において、理研と企業の役割分担を明確にし、薬物の候補となる化合物の関連特許については特許を受ける権利をパートナー企業に有償で提供するなど、画期的な内容です。

小川智也 理事 *OGAWA Tomoya*



## 産業界の人材を理研に引き込む

——科学技術システム改革では、人材の流動化も課題ですね。

**小川**：これまで、理研の研究の中核となる人的資源のほとんどは大学に求めていました。知的財産立国へ貢献するためにも、研究者の育成にも、産業界との人材交流は有益だと思います。ひとりの研究者が、産業技術の実用化を研究する企業と、科学技術全般の基礎研究を行う理研を渡り歩くことで、企業と理研の研究者の双方がさまざまな刺激を受けて、素晴らしい成果を挙げることが期待できます。日本では、産業界で画期的な発明をした人がアメリカへ行ってしまいう例がありますね。産業界の優秀な人材を理研に引き込むための仕組みを、ぜひ築いていきたいと考えています。それには、研究成果を給与などの待遇や研究費などに反映させる給与体系や評価システムの改革も必要です。理事よりも高給取りの研究者がいてもいいのです。

国立大学の独立行政法人化によって、大学との人材交流もやりやすくなります。日本の研究者の人材流動化が本格化するでしょう。流動化を促進するための人事改革として、中央研究所などの定年制研究者に、試験的に年俸制を導入する予定です。定年まで勤めると退職金が得られるという制度が、人材の流動化を妨げていた面があります。退職金をなくし、その分を年俸に上乗せします。

一方、現在ではセンターなどの任期制研究員の契約は1年ごとに行われ、5年まで更新が可能です。理研で育った任期制研究者が、大学や企業で活躍してくれることを期待しているわけですが、優秀な任期制研究者の全員が理研を去っていくのも困ります。そこで「テニユア研究員制度」を試験的に導入します。この制度は、5年間で非常に良い評価を受けた研究者には、理研で10～15年といった長期の研究計画を提案することを認めるものです。これは任期制の中に安定性という“特典”を導入するものです。

## 日本の研究開発戦略を提言する

——独立行政法人では理事長の権限が強化されます。執行体制ではどのような改革を行うのですか。

**小川**：理事長の裁量でダイナミックに意思決定するシステムを築いていきます。そのために、理事長を補佐する「理事長室(仮称)」と「研究プライオリティー会議(仮称)」を新設します。理事長室は研究系だけでなく総務部や企画部からも人材を集めて、理事会や所長・センター長会議などと連携しながら、研究資源を効率的に配分するための総合的な戦略を立案し、理事長に提言します。研究プライオリティー会議は理事長室が運営し、メンバーは専任の研究者や、非常勤の理研内外の研究者で構成する予定です。世界の研究動向や社会的要請などを調査・分析し、重点的に進めるべき研究を理事長に提言します。組織横断型の研究プロジェクトを提案したり、まったく新しい分野の導入を提言することもあるでしょう。

次期中期計画案の作成も理事長室の重要な役割になります。ただし、研究所にとっては中期計画だけでは困ると私は考えています。20～30年先を見据えた長期戦略が必要です。理研の長期戦略を立てるには、他の独立行政法人研究機関との役割分

### 理化学研究所の使命

中期目標の期間：4年6カ月  
(平成15年10月～平成20年3月)

わが国唯一の自然科学における総合研究機関。自ら築き上げた世界有数の研究環境を活用し、世界有数の研究成果を創出。そしてその成果を社会に還元することにより、社会に最大限の貢献を行う。

そのため

社会の要請に基づき、新しい研究領域を開拓するとともに、特に重点的な分野へ機動的に取り組む。80年以上にわたり最先端の研究を実施してきた成果と実績に培われた、有形無形の資産を発展させる。

### 総合研究機関として

海外から研究員が参集するなど高い国際性を発展させる。競争的環境の醸成により研究活動の活性を高める。国内外の大学、研究機関、企業などと連携する。地域との信頼関係を発展させる。

### 科学技術システム改革を先導

人材の流動化へ取り組み、若手研究員を積極的に登用。優れた評価制度を導入。

科学技術の水準の向上

図1 中期目標(骨子：総論)

### 新たな研究領域を開拓する先導的課題研究

独創的・萌芽的研究の推進(シーズの探索)  
物理学、工学、化学、生物学などの幅広い分野における研究を実施し、将来の研究開発に重要なシーズの探索を行う。

先導的・学際的研究の推進(シーズの育成)  
独創的・萌芽的研究の成果をもとにして、今後発展が期待される分野の総合研究を競争的環境の下で実施、実用化を図る。

融合的連携研究  
新分野の創出、産業・社会への貢献が将来的に期待できる課題について、産業界などとの連携、流動的な研究者を集結して実施する。  
・フロンティア研究システム  
・ものづくり技術情報統合システム

最先端研究基盤の整備・活用

### 社会的要請に基づく重点的プロジェクト

関連事業  
バイオ  
科学総合研究  
免疫・アレルギー  
遺伝子多型研究  
科学総合研究  
発生・再生  
植物科学研究  
ゲノム科学  
総合研究  
脳科学研究

課題解決型研究

### 成果普及、人材育成、施設設備の共用など(中核機関としての役割)

成果普及およびその活用の促進  
研究成果の情報発信  
生物遺伝資源の提供  
研究成果の権利化  
成果活用の推進  
広報活動

施設・設備の共用  
・研究基盤である高性能大型研究施設・設備を、共同研究などにより外部研究者の利用に供する(重イオン加速器など)  
特定放射光施設の共用施設の試験研究を行うものへの共用など(SPring-8)

研究者・技術者の育成および資質向上  
大学・企業などからの研究者・技術者の受け入れ  
独立した研究者の育成

図2 中期計画(骨子：国民へのサービス)

担を議論することも必要です。各法人の自由度が増したので、例えば文部科学省所管の理研と、経済産業省所管の産業技術総合研究所が同じようなことを始めるかもしれません。部分的に重複することはもちろん構いませんが、その重複の仕方が国全体として非効率的になってはいけません。国のあるべき姿に基づく日本全体の研究開発戦略、各研究機関の存在理由や役割などを、聖域なく議論していくことが必要だと思います。日本全体の研究開発戦略について積極的に提言していくことも、これからの理研の重要な使命のひとつだと私は考えています。

R

### ※中期目標・中期計画

理研の中期目標・中期計画はホームページに全文を掲載しています。  
<http://www.riken.jp/lab-www/disclosure/info/keikaku.html>



## 2003年 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「2003年 理化学研究所科学講演会」が10月30日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)で行われました。今年は、「なるほど! 脳の中身が見えてきた!」をテーマに、野依良治理事長のあいさつの後、利根川進 理研-MIT脳科学研究センター長が「学習と



甘利俊一 BSIセンター長

記憶の機構」、伊藤正男 理研脳科学総合研究センター(BSI)特別顧問が「脳の設計図は果たして読めるのか〜脳科学の夢」、甘利俊一 BSIセンター長が「21世紀の脳科学」と題して講演しました。

会場には例年を大きく上回る約1200名の来場者が詰めかけ、盛況のうちに幕を下ろしました。

## バイオ・ミメティックコントロール研究センターの研究施設を一般に公開

理研バイオ・ミメティックコントロール研究センターは11月15日、「なごや・サイエンス・ひろば」事業(主催:名古屋市)に共催し、施設を一般に公開しました。2足歩行ロボットによる阿波踊りの披露など、見て楽しいデモンストレーション、各チームが工夫を凝らした展示で研究内容を紹介します。また、「人工筋肉」の操作、「自

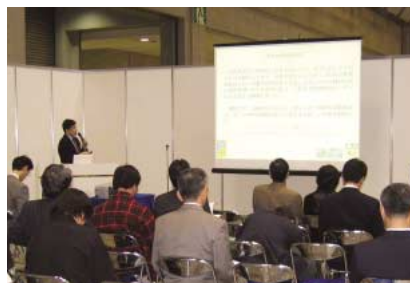


律分散ネットワークロボット」とのコミュニケーション、「身体バランス能力」の測定など、体験型の展示も大変人気があり、多くの来場者が楽しんでいました。

当日は昼から小雨が降る、あいにくの天気となりましたが、研究センター近郊を中心に600名を超える来場者がありました。

## 「第5回 国際新技術フェア2003」に出展

当研究所は11月19日から3日間、産・官・学の技術交流を目的に開かれた「第5回 国際新技術フェア2003 ~シーズとニーズの出会い・融合~」(主催:日刊工業新聞社)に出展しました。理研の展示ブースでは、パルスレーザーでガラスなどの透明材料を高品質に微細加工できる「LIPAAプロセスレーザー加工」の実物展示や最先端のレーザー技術をパネルで紹介。数多くの方が訪れ、研究成果を社会に還元する絶好の機会となりました。また、今回の



講演する杉岡幸次 先任研究員

展示に関係する研究室から、杉岡幸次 先任研究員(レーザー物理工学研究室)が「パルスレーザーによる透明材料の微細加工」、和田智之ユニットリーダー

が「産業用LD励起固体レーザーおよび深紫外線レーザーの開発」、川瀬晃道ユニットリーダーが「テラヘルツイメージングの応用可能性」をテーマに、研究開発成果説明会で講演しました。

同フェアには、国立研究所・公設試験場・独立行政法人など17機関、大学4校、研究開発型中小企業など民間企業17社が参加。あわせて行われた「2003ナノテクソリューションフェア」を含め、期間中約2万6000名(主催者発表)の来場者がありました。

## 新チームリーダーの紹介

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

### 中央研究所 先端技術開発支援センター チームリーダー

#### ビームアプリケーションチーム

#### 目黒 多加志 (めぐろ たかし)

1 1956年8月21日 2 東京都 3 早稲田大学大学院博士課程 4 早稲田大学理工学部助手 5 ビーム応用技術開発、新材料開発 6 みんながやることはやらない 7 サッカー観戦 (FC東京サポーター!)、音楽、酒、etc



#### バイオ解析チーム

#### 堂前 直 (どうまえ なおし)

1 1965年1月20日 2 神奈川県 3 埼玉大学大学院理学研究科 4 理研生体分子解析室 5 微量タンパク質の構造解析 6 己を知る 7 草野球



## 続・新ビタミンPQQ物語

笠原和起

KASAHARA Takaoki

脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム 基礎科学特別研究員

**ピ**ロロキノリンキノン (PQQ) という物質が新しいビタミンであろう、という僕たちの論文が公になってから、半年以上がたった。躁うつ病の研究の過程で偶然にPQQと出会ったのだが、その出会いの日から論文を投稿するまでの裏話については、共著者の加藤忠史チームリーダーが脳科学総合研究センターの機関誌※に寄稿されているので、ここではその後の話を書こうと思う。

**論**文を投稿していた『Nature』の編集部から、査読の結果が返ってきた。査読者の評価は想像以上に良かった。しかし、編集部から、たった1ページの短い論文に書き直すよとの指令があり、大急ぎで短く切り詰めて改訂論文を送った。その心労がたたってかどうかわからないが、僕は次の日、

生まれて初めて入院することになった。病名は、急性虫垂炎(いわゆる盲腸)。論文が一段落したら、休暇をとって海外旅行にでも出かけようかと思っていたのに……。僕は手術による虫垂の切除を希望したが、病院の医者も、そしてチームリーダーの加藤先生(医師)も抗生物質投与による保存的治療を勧めるので、おとなしく「ちらす」ことにした。生理食塩水に溶かした抗生物質とグルコースを点滴するだけの治療が始まった。つまり、絶食・絶飲。

**ま**だまだおなか痛い入院3日目、掲載決定の知らせを病室のベッドの上で聞いた。うれしいことにはうれしいのだが、おなかの痛さや絶食・絶飲の悲しさが大きく、せつない喜びだった。そのうち抗生物質が効いてきてちょっと元気になると、点滴液の中に何もビタミンが入っていないことが気になりだした。ビタミン抜きのお粥をネズミに与える実験をしていた



筆者(後列の一番右)  
「理研の仲間と遠泳大会に出られるほど  
元気になりました」



小学校でのPQQ発見の講演風景  
「理解できたかな？」

自分にとって、ビタミン抜きの生活は恐怖だった。1週間ぐらいでビタミン欠乏になることはないかと頭では理解していても、ビタミンが欲しくなり、特別にビタミン剤を処方してもらった。ただし、それにはPQQはもちろん含まれていなかったが。そして、絶食から7日目の夜、ついに白湯のようなお粥を食べた。おいしくないけれど、とてもおいしい、うれしい。『Nature』の掲載決定のときは比較にならない喜びだった。その日から1週間後、やっと退院が決まった。これもまた、うれしい。健康ってなんて素晴らしいのだろうと、本当に感じた。月並みな感想だが、それ以外の表現が見つからない。

**退**院して数週間後の朝、テレビや新聞でPQQのことが報道された。その後も新しいビタミンのことは何

度も取り上げられ、そのあまりの反響の大きさに戸惑い、次第に今までに経験したことがない責任を感じるようになった。これまで競争的研究費の申請書などには、具体的なビジョンもないのに、決まり文句のように「将来、この研究は○○に貢献できるようになります」と書いていたが、口先だけだったなあと反省する良い機会になった。研究者はそれだけで、「研究者」という社会的責任を背負っていることに気が付いた。最近やっと、PQQの研究が少しでも多くの人の健康に役立つことができばうれしいと、研究者としての責任を抱きつつ思えるようになった。 **R**

※『BSIニュース』2003年8月号

<http://www.brain.riken.jp/bsi-news/bsinews21/no21/research4.html>

理研ニュース

1

No.271  
January 2004

発行日

平成16年1月5日

編集発行

独立行政法人 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@riken.jp  
<http://www.riken.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  
制作協力

株式会社デザインコンビピア  
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。