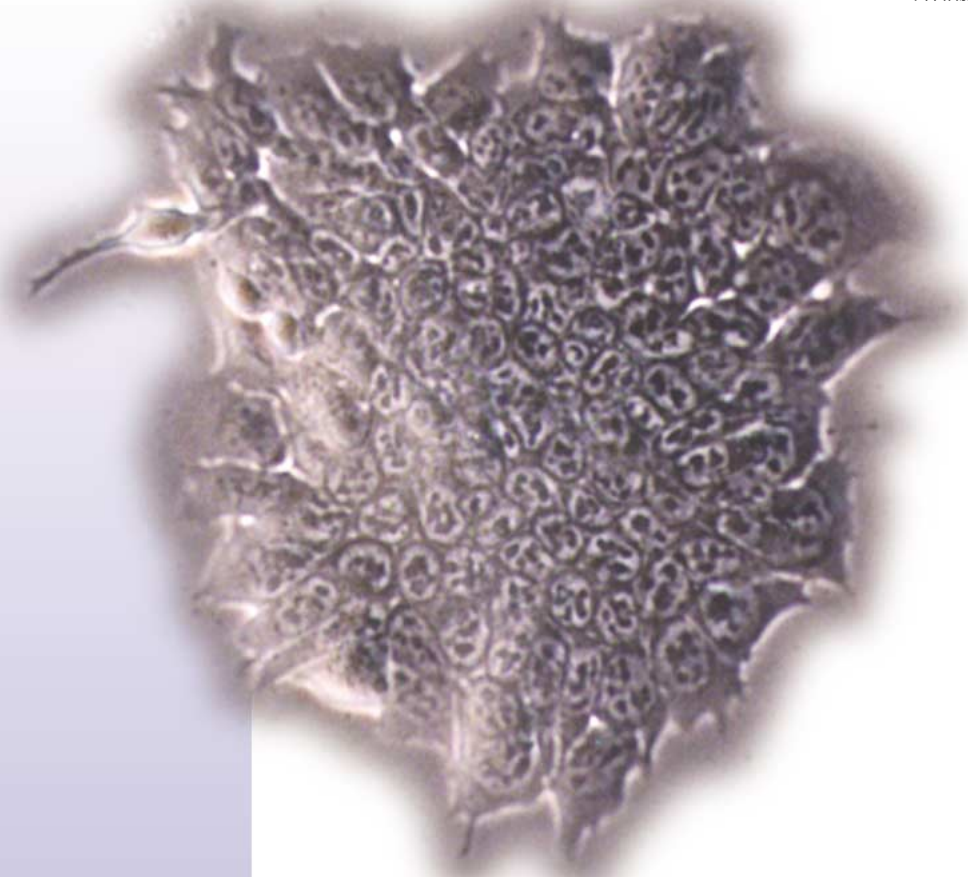


RIKEN NEWS

No. 279 September 2004

9

マウスのES細胞
「幹細胞研究を再生医療につなぐ」より



2 研究最前線

網膜の神経細胞の分化を
ゼブラフィッシュの突然変異で探る
幹細胞研究を再生医療につなぐ

8 特集

中央研究所 今後の展望
茅 幸二所長に聞く

10 SPOT NEWS

チンパンジー22番染色体の
解読が終了
ヒトとチンパンジーでは何が違う？

11 TOPICS

横浜研究所、一般公開を開催
「科学論説懇談会」を実施

理研バイオリソースセンターへの
微生物系統保存事業の統合について
各種展示会に出展

12 原酒

「りけんキッズわこう」誕生

網膜の神経細胞の分化を ゼブラフィッシュの突然変異で探る

政井一郎

政井独立主幹研究ユニット ユニットリーダー

ヒトの体は、約60兆個の多種多様な細胞から成る。しかし発生の始まりは、たった1個の受精卵だ。「受精卵が分裂を繰り返す、筋肉や神経などの組織・器官がつくられ、個体へと成長していきます。この発生の過程では、さまざまな細胞になれる能力を持つ幹細胞が、筋肉や神経などの特定の細胞に分化していきます。この分化のステップは細胞の特異化と呼ばれ、段階的に進んでいくと考えられています。この分化途中のひとつひとつのステップで、どのような遺伝子が働いて細胞の状態を変えていくのか。その仕組みを知りたいのです」と政井一郎ユニットリーダーは語る。政井独立主幹研究ユニットでは、ゼブラフィッシュの突然変異を用いて、網膜の神経細胞分化の謎に迫っている。

ショウジョウバエからゼブラフィッシュへ

1980年代、ショウジョウバエの研究により、発生生物学は大きく進展した。ショウジョウバエの遺伝子にランダムに突然変異を引き起こし、たくさんの突然変異体をつくり出す。その中から発生・分化に異常のある突然変異体を探し出し、それぞれの原因遺伝子を突き止める。ドイツのChristiane Nüsslein-Volhard (1995年、ノーベル医学・生理学賞受賞)らは、このような方法で、発生・分化に重要な遺伝子を次々と明らかにした。

その後、これらの遺伝子と似たものが他の動植物にもあるのかどうか、探索が行われた。すると驚くべきことに、発生・分化にかかわる重要な遺伝子は、あらゆる多細胞生物で共通性が高いことが分かった。

1990年代、Nüsslein-Volhardらはヒトの発生・分化の仕組みを詳しく知るために、ショウジョウバエで大成功した突然変異の手法を脊椎動物に用いることにした。そこで

注目したモデル生物が、ゼブラフィッシュである。「ゼブラフィッシュの胚は透明で発生の過程が観察しやすいのが利点です。例えばモデル生物として多く用いられるアフリカツメガエルの胚は不透明です。マウスなどの哺乳類では、特殊な方法を用いないと子宮の中で進む発生過程を観察できません」

ゼブラフィッシュは飼育がしやすく、初心者用の熱帯魚ともいわれる。3カ月で世代交代し、一度の交配で、一匹の雌が約200個の卵を産む。28.5℃の水温では4日で胚発生が完了し、泳ぎ始める。現在では、遺伝子操作や原因遺伝子を突き止める手法も確立されており、2005年には、全遺伝情報であるゲノムの解読が完了する予定だ。

細胞の運命を決めるものは何か？

政井ユニットリーダーも、大学院で視細胞が光を受け取って電気信号に変える仕組みをショウジョウバエを用いて研究し

た後、ロンドン大学へ留学し、ゼブラフィッシュを用いて網膜の発生・分化の研究を始めた。「モデル生物を選ぶとき、愛着が持てるかどうかは結構大きな要因になりますね。ゼブラフィッシュを見るのは楽しいものです。網膜は私の好きな組織で、とてもきれいな層構造をしています」

網膜は、6種類の神経細胞が層構造を形成し精緻な神経回路をつくることにより、機能を発揮している(図1)。「脳の神経細胞は多種多様ですが、網膜の場合には大きく6種類と単純なので研究しやすい。網膜は脳の発生を調べる良いモデルになります」

発生の過程では、神経板が丸まって神経管と呼ばれる1本の管ができ、その先端部が膨らんで脳がつくられていく。網膜になる領域は、前脳からくびれて眼胞となり、カップ状の眼杯をつくる(図2)。眼杯では、網膜の6種類の神経細胞の元となる網膜幹細胞が分裂を繰り返している。

幹細胞とはさまざまな細胞になれる能力(多分化能)を持つ細胞であり、分裂して自分自身のコピーをつくる自己増殖能力も持っている。網膜幹細胞は、多分化能が制限された前駆細胞を経て、特定の細胞へ分化する。

眼杯では、ある時期になるとまず網膜神経節細胞が分化し、その後、生物種によって多少異なるが、アマクリン細胞、双極細胞、水平細胞、錐体、そして最後に桿体という順番で、6種類の神経細胞が順次分化し、層構造を形成する。

「網膜前駆細胞は発生の時期に依存して特定の種類の細胞をつくる傾向があります。発生の早い時期の網膜前駆細胞を、後の時期の環境に入れてやると、早い時期に生まれる神経節細胞ではなく後の時期に生まれてくる桿体がより多く分化します。このことから、前駆細胞は多分化能を持っており、それが置かれ

ゼブラフィッシュで
“分化とは何か”を探り、
生命の本質に
迫りたいのです。

政井一郎ユニットリーダー
MASAI Ichiro



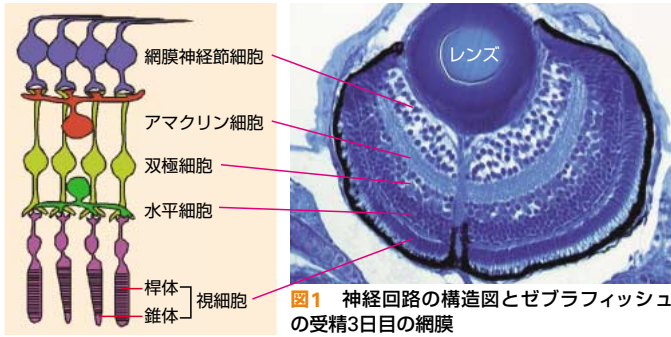


図1 神経回路の構造図とゼブラフィッシュの受精3日目の網膜

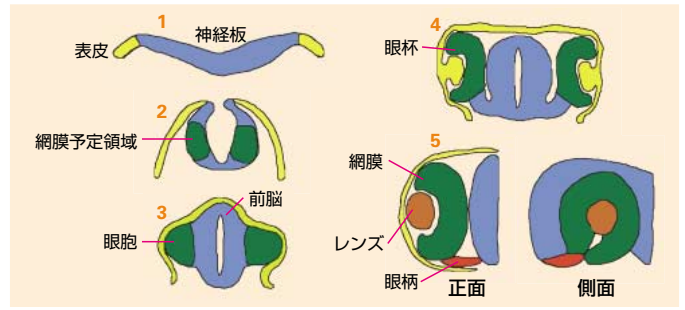


図2 網膜の発生過程

る環境の影響を受けて多分化能が変化すると考えられています」

1000個足らずの細胞から成る線虫では、受精卵から個体の誕生に至るまで、ある細胞がどの細胞に分化していくのか、家系図のような「細胞系譜」が明らかになっている。ここでは前駆細胞がどの種類の細胞をつくるかということが、あらかじめ遺伝子によってほぼ完全に決められているのだ。

「しかし網膜では、細胞の運命決定は細胞系譜によらないことが分かっています。前駆細胞と環境の間でのやりとりが細胞の運命決定にどのように働くのか、その仕組みに関してはまだ分かっていないのが現状です。これは脊椎動物の発生・分化の複雑さを反映しているのかもしれませんが」と政井ユニットリーダーは指摘する。

政井ユニットリーダーは、ゼブラフィッシュによる網膜の神経細胞分化をモデルにして、“分化とは何か”を解明しようとしている。細胞の運命を決定する分化の仕組みが解明できれば、先天性疾患の治療や、幹細胞を用いて組織や器官の再生を目指す再生医療にも大きく貢献することが期待できる。

分化が波のように広がる

日本におけるゼブラフィッシュを用いた発生・分化の研究の中心が、理研脳科学総合研究センターの発生遺伝子制御研究チーム(岡本 仁チームリーダー)である。政井ユニットリーダーは同研究チームの研究員であった2000年、ゼブラフィッシュを用いて網膜で神経細胞分化が開始されるメカニズムを明らかにした。

脊椎動物では、網膜の神経細胞分化が一部の領域から始まり、その分化が波のように網膜全体へ伝わるのが知られていた。「しかし私が6年前に研究を始めたとき

には、そのメカニズムはまったく不明でした」ショウジョウバエの眼でも分化の波が見られ、そのメカニズムが詳しく調べられていた。神経細胞に分化した領域からHedgehogというタンパク質が分泌される。すると隣にある未分化の細胞でAtonalというタンパク質がつくられ、神経細胞への分化を促進する。分化した神経細胞はHedgehogを分泌して、さらに隣の細胞の分化を促していく。

政井ユニットリーダーらは、ゼブラフィッシュの網膜でも *atonal* 遺伝子と似た *ath5* 遺伝子が働いていることを見いだした。*ath5* 遺伝子は網膜と眼柄(図2参照)との境界で発現が誘導され、神経細胞の分化が始まる。そして細胞分化が波のように網膜全体へ広がり、網膜の神経回路がつくられる。しかし網膜と眼柄の境界領域をレーザーで焼くと、*ath5* 遺伝子が発現せず細胞分化は始まらない。眼柄を網膜の違う場所の未分化領域に移植すると、その境界から *ath5* 遺伝子の発現が開始する。「これは分化が始まるには、網膜と眼柄という異なる領域の相互作用が必要であることを示しています」

あらゆる遺伝子に突然変異を引き起こす

2001年、理研では一流の研究者の育成を図るため、優れた若手研究者に独立して研究する機会を提供する独立主幹研究員制度をスタートさせた。政井ユニットリーダーは、その“第一期生”の一人である。

政井ユニットリーダーは網膜の神経細胞分化の全体像を解明するために、たくさんの突然変異体をつくり、網膜の分化に異常のあるものを探し出す大規模な実験を、発生遺伝子制御研究チームと協力しながら進めてきた。

ENU(ethylnitrosourea)という薬剤を使うと、ゼブラフィッシュの精子の遺伝子にランダムに突然変異を起こすことができる。たくさんの精子にこの方法を用い、あらゆる遺伝子に突然変異を引き起こし、多くの突然変異体を生み出すことができる。神経回路は、抗チューブリン抗体を使った染色法で可視化することができる。それを顕微鏡で観察して、網膜の構造に異常がないかを調べる。さらに動く模様に対する視覚反応を調べることで、ふ化直後の突然変異体が実際に眼が見えているかどうかをテストする。こうして膨大な数の突然変異体から、網膜、水晶体、眼の形態の各々に異常があるものを選別(スクリーニング)してきた。「突然変異を起こしにくい遺伝子もあるので完全ではありませんが、4年以上かけて、ほぼすべての遺伝子に2度ほど突然変異を引き起こしました」

この大規模スクリーニングによって、網膜層構造に異常がある突然変異体332種、水晶体分化異常12種、眼の形態異常6種の系統を発見した。その中からそれぞれ30種、9種、6種の系統を、解析のため維持している。網膜層構造に異常がある数例の突然変異体を紹介しよう。

さまざまな突然変異体を発見

図3は、網膜幹細胞が神経細胞へ分化せ

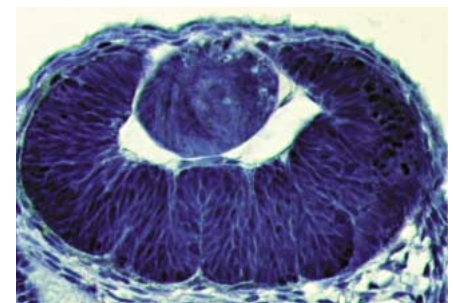
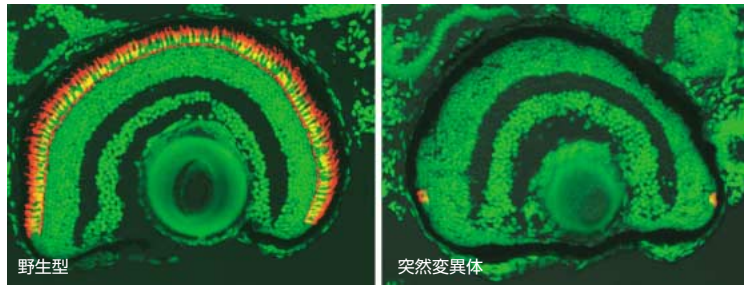


図3 網膜幹細胞がひたすら分裂を繰り返す突然変異体

図4 視細胞が失われた突然変異体赤く染色されているのが視細胞。



ず、細胞分裂をひたすら続ける突然変異体である。「マウスを含めた脊椎動物で、ここまで劇的な網膜の細胞増殖変異は知られていません」。この突然変異体では、網膜幹細胞が分裂の周期から出られず、神経細胞へ分化できない。

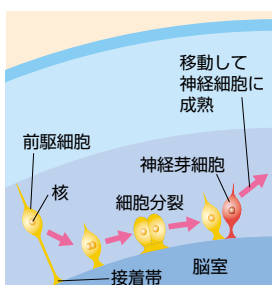
網膜の神経回路形成の中で視細胞だけが失われる突然変異体が図4右である。視細胞はつくられるが維持されず、壊れてしまうのだ。図4左の正常な網膜で赤く染められている視細胞が、突然変異体ではそっくり失われている。

体の中の多くの細胞は、常に新しいものに入れ替わっているが、神経細胞は生涯維持される。「神経細胞は、細胞内の部品を取り換えながら維持されます。維持されないとアルツハイマー病などの神経変性疾患が出てくるわけです。視細胞が変性する遺伝性の病気として網膜色素変性症があり、失明原因の20%を占めているという報告もあります。私たちが発見した視細胞変性変異体の中にも、まだ解明されていないヒトの遺伝病に対応するものがあり、そのメカニズムの解明は、医学的にも大変重要です」

政井ユニットリーダーらは、層構造が乱れてしまう突然変異体も発見した。その原因遺伝子はN-カドヘリンであった。カドヘリンは、理研神戸研究所 発生・再生科学総合研究センターの竹市雅俊センター長が、世界で初めて発見した細胞接

図5 神経細胞への分化

神経細胞をつくる前駆細胞は、柱状の細胞で細長い突起を神経管の内側(脳室)と外側に伸ばし、内側ではお互いに接着帯という構造を介して接着している。



着分子として有名である。「マウスでは、N-カドヘリンに異常があると心臓の形成がうまくいかず発生の早い時期に死んでしまうので、神経細胞の分化に関する役割を個体レベルで研究することが困難です。そのため、過去の多くの仕事は培養系を使った研究です。私たちが発見したゼブラフィッシュの変異体では心臓の発生に異常がないため、N-カドヘリンの神経細胞分化での役割を、個体レベルで初めて詳細に調べることができました」

神経細胞をつくる前駆細胞の核は神経管内で上下運動をしていて、核が脳室に移動してきたときに細胞分裂が起き、神経細胞へと分化していく(図5)。N-カドヘリンは脳室との接着帯を構成するタンパク質であるため、これに異常があると接着帯が壊れ、分裂細胞が脳室側に接着できない。すると細胞分裂の起きる位置がランダムとなり、うまく神経細胞の層構造ができないのだ。

さらにN-カドヘリンがないと、アマクリン細胞の樹状突起は目指すべき神経節細胞層の方向へ行けず、アマクリン細胞層をさまよい、正常な神経回路をつくれなくなる。

遺伝子ネットワークを解明する

「発生のこの段階でこの遺伝子が働いて、網膜幹細胞の状態がこう変わって神経細胞への分化が起きます、といった網膜の分化の全体像を示すまでには至っていません」と政井ユニットリーダーは研究の現状を語る。

「現在、発見したそれぞれの突然変異体の原因遺伝子を突き止めているところです。ただしひとつひとつの遺伝子が分かっただけでは駄目です」。例えば、遺伝子AがBを活性化し、BがCを不活性化するとDが活性化する、といったネ

트워크として遺伝子は機能している。

「突然変異体の雄の精子に、さらにランダムに突然変異を起こして、症状が促進されるものや、症状が改善された突然変異体を探し出す実験を計画しています。すると単一の遺伝子変異だけでは分からない、遺伝子のネットワーク上における上下関係が見えてくるはずですよ」

新しい生物学、研究制度を切り拓く

「他のゼブラフィッシュの研究グループとは切磋琢磨しながら、突然変異体などの情報交換をしています。遺伝学の研究では交流がとても大事です。現在までにゼブラフィッシュで見つかった、発生に異常のある突然変異体の原因遺伝子の多くは、アフリカツメガエルなどですで見つかったものです。ゼブラフィッシュならではの独創的な成果を出せるのか、今が正念場です。私たちのライバルは、マウスやアフリカツメガエルの研究グループなのです」

政井ユニットリーダーは、ゲノム解読によって生物学のスタイルは大きく変わると語る。「ゲノムという生命の設計図が入ったとき、その設計図をどのような切り口で読み解くのか。私はゼブラフィッシュの突然変異体により“分化とは何か”を探ることで、生命の本質や奥深さに迫り、次の時代の生物学の流れを生み出せると信じて、研究を進めています」

さらに独立主幹研究員制度の“第一期生”として、最後にこう言葉を結んだ。

「35歳前後で独立した研究室を持ち、多くの予算を自由に使える独立主幹研究員制度のようなスタイルは、日本ではまだ珍しい。研究員の人たちと個性をぶつけ合いながら独創的な成果を出して、このような研究制度の成功例を示したいですね。今、日本ではポスドク(博士課程修了研究者)の数が増えています。彼らや彼女たちの研究がこれから大きく発展する上でも、若い人たちが多くのチャンスももらい、次々と成果を出していける研究制度の確立に貢献したいのです」

監修 政井独立主幹研究ユニット
ユニットリーダー 政井一郎

幹細胞研究を再生医療につなぐ

西川伸一

発生・再生科学総合研究センター
幹細胞研究グループ グループディレクター

ES細胞(胚幹細胞)や体性幹細胞を用いた再生医療が注目されている。しかし再生医療の本格的な実現には、もう少し時間が必要だといわれる。幹細胞から望み通りの細胞をつくり出す技術が、まだ確立されていないからだ。その大きな課題に挑むのが、発生・再生科学総合研究センター(CDB)の副センター長であり、幹細胞研究グループを率いる西川伸一グループディレクターである。幹細胞研究の第一人者である西川グループディレクターは、「マウスのES細胞からほぼ望み通りの細胞をつくれるようになってきました。同じことがヒトのES細胞でもできるのか。それを確かめる段階にきています」と語る。幹細胞研究の最前線、そして今後の展望を紹介しよう。

細胞は新陳代謝している

「幹細胞研究の究極の問題。それに挑もうと思っていますよ」。西川グループディレクターが言う“幹細胞研究の究極の問題”とは何だろうか。

私たち多細胞生物と単細胞生物の違いの一つが、細胞の新陳代謝である。単細胞生物では、細胞の死と個体の死はイコールだ。一方、多細胞生物では、個体は維持されたまま古い細胞が死んで新しい細胞が生まれる、細胞の新陳代謝が常に起きている。おかげで多細胞生物の寿命は、細胞の寿命を超えることができた。髪の毛が抜け替わったり、古い皮膚がはがれて新しい皮膚が現れたりするのも、細胞の新陳代謝である。

西川グループディレクターは、「例えば、血液細胞の新陳代謝が起きなくなったら多細胞生物は死にます。新陳代謝のために新しい細胞をつくり出しているのが、幹細胞なのです」と説明する。多細

胞生物が進化したごく初期に幹細胞が登場し、細胞の新陳代謝という仕組みをつくり上げたと考えられている。

「では、幹細胞に働き掛けて細胞の新陳代謝を人為的にコントロールすることができるのだろうか。その結果、個体の寿命を永遠に永らえることができるのだろうか。私たちは、この“幹細胞研究の究極の問題”の答えを知りたいのです」

体性幹細胞とES細胞

研究グループの名前にもなっている「幹細胞」について、ここで少し解説しよう。幹細胞は、主に2種類ある。

ヒトの体を形づくっている細胞の数は約60兆個にも及び、細胞の種類も200種類以上ある。これらの細胞はすべて1個の受精卵から始まる。受精卵は細胞分裂を繰り返しながら細胞の数を増やし、かつ特定の機能を持つ細胞へと分化し、組織をつくっていくのだ。各組織は、すでに分

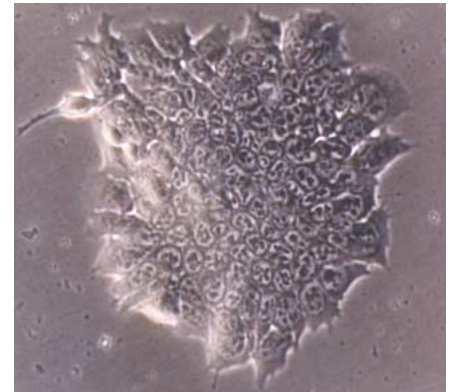


図1 マウスのES細胞

化を終えたたくさんの細胞から成るが、分化する前の細胞も一部存在している。それが「体性幹細胞」である。体性幹細胞は、自分と同じ幹細胞を複製することもできるし、ある条件下では特定の機能を持つ細胞に分化することができる。体性幹細胞には、造血幹細胞や神経幹細胞、色素幹細胞などが見つかっている。例えば、造血幹細胞からは、赤血球や白血球、血小板などの血液細胞が分化する。

もう一つが「ES細胞(Embryonic Stem Cell; 胚幹細胞)」だ(図1)。ES細胞は、受精卵が個体に育っていく途中の胚盤胞という段階で、胚の内側にある内部細胞塊を取り出して培養したものである。体性幹細胞が普通、組織内の特定の細胞にしか分化できないのに対して、ES細胞は体を形づくるすべての細胞に分化する能力を持っている。もちろん、適切な条件の下では、未分化のまま自分と同じ幹細胞を無限に複製することができる。

「マウスの内部細胞塊を取り出しES細胞を培養することに成功したという1983年の報告は、衝撃でしたね」と、西川グループディレクターは振り返る。ES細胞からの分化をコントロールできれば、病気によって失われた細胞や組織、器官をつくり出して機能を再生させる再生医療につながる(図2)。再生医療が実現すれば、これまで難しかった病

細胞の運命を
100%コントロールする
ことを目指しています

西川伸一グループディレクター
NISHIKAWA Shin-ichi



気の治療も可能になるだろう。そして1998年11月、米国でヒトのES細胞の培養に成功すると、ES細胞を用いた再生医療への期待が一気に膨らんだ。

しかし、まだ幹細胞を用いた再生医療の本格的な実現には至っていない。西川グループディレクターは、その理由をこう語る。「ES細胞を1～2週間ほど培養したら、たまたま赤血球の細胞ができて喜ぶ。現在はまだ、そういう状態です。望み通りの細胞を100%つくり出せるほど、私たちはまだ幹細胞を理解できていないのです」

色素幹細胞から学ぶ

幹細胞研究グループで行っている研究には、主に2つの流れがある。毛根にある色素幹細胞と、ES細胞である。

色素幹細胞の研究は、大沢^{まさなげ}研究員を中心に進められている。西川グループディレクターは、研究の目的を次のように語った。「幹細胞には、ほとんど分裂しない“冬眠している”ときと、活発に自己複製したり分化することで新しい細胞を生み出す“起きている”ときがあります。幹細胞が冬眠しているときと起きているときでは、何が違うのか。その違いを生んでいるものは何かを、マウスを使って毛根の色素幹細胞をモデルに調べていこうとしているのです」

しかし、なぜ色素幹細胞なのだろうか。色素幹細胞は、メラニン色素をつくり出して毛に色を付ける色素細胞に分化する。「毛根の色素細胞は、毛の再生周期と連

動して新陳代謝がコンスタントに起きています。しかも色素細胞がないと白くなるから、とても分かりやすい」と西川グループディレクターはその理由を説明する。

そもそも、色素幹細胞が毛根の中ほど(バルジ下領域)に密集していることを明らかにしたのが、西川グループディレクターと大沢研究員らである(図3)。2002年のことだ。「幹細胞の数はとても少ない。それがどこに存在するのかを知るのは、とても難しいですね」と西川グループディレクターが言うように、造血幹細胞をはじめ、ほとんどの幹細胞は存在場所がまだ分かっていない。存在場所が分かっている色素幹細胞は、幹細胞研究の格好のターゲットなのである。

幹細胞の存在場所は「ニッチ」と呼ばれている。「幹細胞は、ニッチに存在しているときは冬眠状態にあります。ところが周りの細胞から何らかの信号を受け取ると、幹細胞はニッチを出ていく。ニッチを出た幹細胞は冬眠から目覚めるのです」。ニッチとはもともと、古代ローマ建築に見られるすき間をいう。銅像などをはめ込む場所だ。

ニッチを出た色素幹細胞は分裂を始め、その一部は毛根の根元に近いところ(毛母)に移動し、色素細胞へ分化する。

現在、幹細胞研究グループでは、冬眠している幹細胞と起きている幹細胞それぞれについて、働いている遺伝子を調べている。その結果、確かに違いがあることが分かってきた。冬眠中の幹細胞

で特異的に働いている50個ほどの遺伝子を1個ずつノックアウトして、その機能を調べているところである。

色素幹細胞を冬眠させておくニッチはどのような環境なのか、また、周りの細胞からどのような信号を受けると冬眠から目覚めるのか。そのメカニズムが分かれば、色素幹細胞を人為的にコントロールして、冬眠させたり、増殖・分化させることが自在にできるかもしれない。それは白髪予防や治療に使えるだろう。さらに、それを他の幹細胞にも使える一般的な技術にすることができれば、再生医療の実現に大きく貢献する。例えば、骨髄幹細胞をコントロールできれば白血病の治療に役立つ。ほとんど新陳代謝をしない神経幹細胞を活性化させることができれば、パーキンソン病の治療が可能になるかもしれない。

「大沢研究員はCDBに来る前、企業で血液細胞の研究をしていました。彼は色素幹細胞で明らかになったことを骨髄幹細胞に展開することを狙っています」

ES細胞から望み通りの細胞をつくる

幹細胞研究グループのもう一つの大きな研究テーマが、江良^{えらたくみ}研究員を中心に進められている。「ES細胞から望み通りの細胞をつくることができるか。つまり、細胞の運命を100%コントロールできるか。それを研究しています」

ES細胞にどのような増殖因子を入れると、何の細胞に分化するかを調べていく。そのためにはまず、ES細胞から分



図2 マウスES細胞の分化状況と、将来期待される疾患の治療

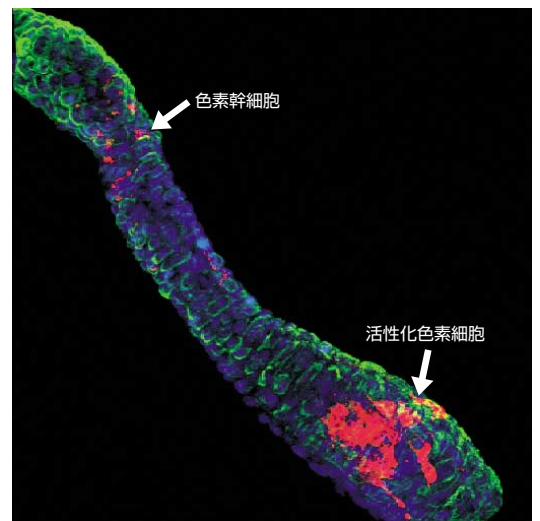


図3 マウスの毛根の色素幹細胞と色素細胞

化したものが、何の細胞かを識別できなければならない。研究グループでは、種類ごとに特徴的な細胞表面の受容体を調べ、その受容体に結合すると蛍光を発するマーカーをつくってきた。また、標識となる遺伝子を挿入したりすることで、分化途中の細胞を同定できるES細胞を数多くつくってきた。「細胞を識別できるマーカーを世界中で一番たくさん持っているのは、私たちでしょう」と西川グループディレクターは胸を張る。

そして、「重要なのは、コントロールされた環境でいかにES細胞を分化させることができるかです」と指摘する。例えば、ES細胞を培養するときには市販の血清を使うことが多い。しかし、血清の成分は公表されていないため、市販の血清を使っている限りコントロールされた環境とはいえない。研究グループでは、独自に開発した無血清培地を使っている。

さらに、幹細胞研究グループでは、培養する細胞の形態にも注意している。「私たちは、シャーレにES細胞をフラットに並べて培養します。しかし、こういうことをやる研究者は少ないですね」と西川グループディレクター。多くの研究者はES細胞をボール状にして培養する。「生体の中で分化が進むときと同じように、球体をつくった方がいいと考えているのです。しかし、私たちはその方法は絶対に使わない。球体にしてしまったら、各ES細胞の条件を同一に保つことができませんから」

幹細胞研究グループでは、マウスのES細胞から望み通りの細胞を65%ほどの高い確率でつくり出すことができるようになってきている。「マウスのES細胞でできたことが、ヒトのES細胞でもできるか。それを、これから確かめたい」と西川グループディレクターは語る。

幹細胞研究グループは、ヒトES細胞を用いた研究計画を2003年10月にCDBの研究倫理委員会に提出して承認され、2004年3月には文部科学省の承認も得た。現在、京都大学再生医科学研究所から提供されたヒトES細胞を培養して増やし、研究開始の準備をしているところである。

多能性を持つ間質系幹細胞

ES細胞の分化をコントロールし、望み通りの細胞をつくる研究は、細胞の分化のメカニズムをすべて理解することにもつながると期待されている。私たちの体をつくる約200種類もの細胞が、どのような順序で分化してきたのか、実はまだよく分かっていない。

例えば、受精卵は中胚葉、内胚葉、外胚葉に分化すると考えられてきた。しかし、幹細胞研究グループの研究によると、マウスでは初めに外胚葉と内中胚葉に分化し、次に内中胚葉から内胚葉と中胚葉が分化してくることが分かってきた。

研究グループが特に注目しているのが、中胚葉からの分化である。中胚葉からは血液や血管など新陳代謝が起りやすい細胞が分化することが、一つの理由である。そして、もう一つ重要な理由がある。「中胚葉から間質系の幹細胞が分化してくるからです。間質系の幹細胞は骨髄中であって骨や筋肉に分化しますが、内胚葉由来の肝細胞や、外胚葉由来の中枢神経細胞にも分化する多能性を持っているらしいことが最近の研究から分かってきました。再生医療においてES細胞と同じように使えるのではないかと注目されているのです。しかし、中胚葉からどのように分化してくるのか、詳しく分かっていません」

幹細胞研究グループの研究によれば、間質系の幹細胞は外胚葉由来の神経管の細胞から分化するらしいことが分かってきた。内・中・外胚葉の枠を超えて分化が進むことは、まったく予想されていなかった。今後、分化のプロセスをより詳細に見ていく予定である。

西川グループディレクターは今、世界で唯一となるデータベースづくりに取り組んでいる。「ES細胞から分化してくる細胞を順番に並べ、DNAチップでその細胞に発現している遺伝子を調べてデータベース化しています(図4)。こういうデータベースは絶対に必要ですが、今までなかったのです」

このデータベースは、マーティン ヤクト Martin Jakt 研究員がソフトを担当し、神戸市の支援を受

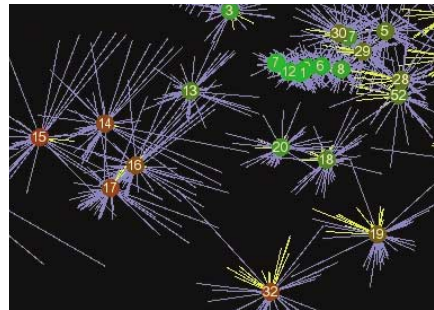


図4 ES細胞分化のデータベース
ES細胞から分化してきた細胞の種類と順序、発現している遺伝子とその量がデータベース化されている。番号の付いた各点はそれぞれ異なる中間段階を示し、線は各点の近さと方向性を示している。詳細説明は省略。

けて開発している。アクセスはCDB内に限定されているが、価値の高いデータベースであるため公開を望む声も多い。現在、公開に向けて検討中である。

将来の重要性を見据えて

「私の研究グループでは、研究員が自分のテーマを大学院生とともに研究するというスタイルをとっています。私の仕事は、全体のコーディネーターですね」と西川グループディレクターは語る。「将来何が重要かを考えることも、私の重要な仕事です。重要そうなテーマについては、研究室の片隅でコツコツやっておく。それが、面白い展開を見せることもあります」

現在、幹細胞研究グループで研究している色素幹細胞やES細胞についても、西川グループディレクターが京都大学教授の時代に萌芽的な研究を始めていたものだ。CDBに籍を移すときに、大沢研究員と江良研究員を呼び寄せて本格的な研究を始め、今、花を開きつつある。

では、西川グループディレクターが今、コツコツ取り組んでいるテーマは何だろうか。「私たちが培養しているES細胞も、そこから分化してくる細胞も集団です。次は、1個のES細胞から始めて、それがどう分化していくかを知りたいですね。集団のときは違う反応が起こるはずで」。 「幹細胞研究の究極の問題」の答えに、また一歩近づくことになるだろう。 R

監修 発生・再生科学総合研究センター
幹細胞研究グループ
グループディレクター 西川伸一

中央研究所 今後の展望

茅 幸二 所長に聞く

1917年に創設された理研は、第3代所長の大河内正敏博士が1922年に導入した主任研究員制度により大きく発展した。人事・予算・研究課題などを主任研究員の自主性に任せるこの主任研究員制度の下、さまざまな分野の研究者が、分野の壁を越えて基礎から応用まで自由な発想で研究を行い、数々の成果をあげてきた。2002年、和光研究所の主任研究員が率いる研究室群は明文規定によって組織化され、中央研究所と命名された。中央研究所は今後何を指すのか。茅 幸二所長に聞いた。

長期的な視野から自然の英知を探る

——大河内博士の理念は「理研精神」と呼ばれていますね。

茅：今でこそ科学技術創造立国、科学技術振興と盛んにいわれていますが、大河内博士は80年以上も前に、日本の国を興すためには科学技術が大事であるという考え方から、基礎と応用が共存すべきだという理念で理研を運営されました。基礎的な分野では、湯川秀樹先生、朝永振一郎先生を輩出した仁科研究室の原子核物理が有名です。一方、応用分野では農芸化学などが盛んで、例えば理研でビタミンAが抽出され、後に商品化されて大きな利益を上げました。理研は、基礎、応用の両面で大きな成果をあげるとともに、さまざまな分野の日本のリーダーを数多く育ててきました。これは、主任研究員制度の下で、自由な発想により多面的、長期的な視野を持って研究を続けた成果だと思います。

——基礎と応用は、なかなか結び付きにくいように思えますが。

茅：私が愛知県岡崎市にある分子科学研究所の所長だったころ、トヨタ自動車の方と話す機会がよくありました。豊田章一郎名誉会長は「私たちは、自然の英知に学びながら車づくりをしています」と語っていました。自然の英知をどうやって少しでも理解するのか。そこでは基礎も応用もありません。またトヨタ自動車の幹部の方は「3～5年程度で実用化できるようなことは、われわれがやります。効率はその方がずっといいと思います。基礎研究に携わっている人たちは、もっと長い目で見て、次の

時代につながるものを研究してください。情報交換は大いにやりましょう」と言うておられました。それが正しい姿だと私も思います。例えば現在、ナノテクノロジーにより、あらゆる現象が原子・分子のナノレベルで解り始めました。こんなに面白い時代はありません。長期的な視野を持ってナノレベルで物質や生命の本質に迫ることで、あらゆる分野で科学技術革命を引き起こし、産業界へも大きな貢献ができる可能性があります。ところが今の日本では、3～5年でめどが付くような技術ばかりが求められる傾向があります。危機的状況だと思います。

中央研究所とセンターの協力体制を築く

——近年、理研では、社会的な要請に基づく課題について任期制で集められた研究者が目標と期限を定めて取り組むセンターが次々に設立され、総研究者数2300名を超える規模に急成長しました。今後の理研における中央研究所の役割をどのようにお考えですか。

茅：センターでは一定の目標に向かって研究が行われています。ただし、本来の目標から枝分かれした素晴らしい発想や技術もたくさん生まれています。その派生したものを大きく発展させるには、中央研究所が世話役も引き受けて、センターとの協力体制を築かなければいけません。中央研究所とセンターが一緒になって次の時代の科学技術を生み出していくシステムをつくる。それがこれからの理研の課題です。

どこで優れた研究が行われても、どこが理研の中心でも構わないわけです。ただし、理研の中で長期的な視野でさまざまな分野の研究を行っているのは中央研究所だけです。ここが理研精神を受け継ぐ理研のハートとして、新しい理研を主体的に築いていくべきです。あらゆる分野の人が一緒になって自然の英知を探り、次の時代、科学技術はどのような幸福を人々にもたらすことができるかを考えながら研究をしていく機関が、中央研究所です。

——研究者を育てることも理研の重要な役割ですね。

茅：若い研究者ができるだけ自由な発想で研究する環境をつくるとともに、さまざまな分野の最新の研究を知ってもらうことが重要です。それには中央研究所やセンターを若い人が行き来するシステムをつくる必要があります。異分野の人とも議論をする人間関係を若いころに築けば、それが生涯にわたる財産になる。どこの研究機関に行っても、その人脈を生かして異分野の最新の考え方を取り入れて、新しいものを生み出せます。

茅 幸二 所長 *KAYA Koji*

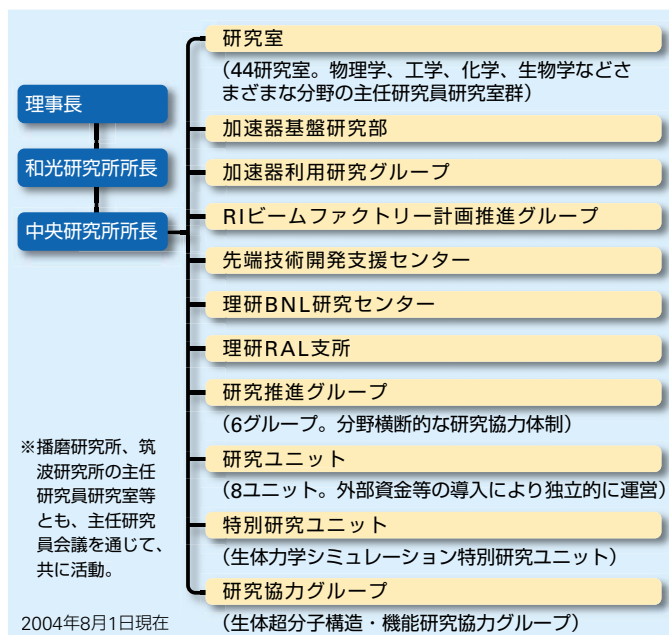


定年制が長期的な視野を支える

——センターの研究者は基本的に任期制、中央研究所の研究者は定年制と、雇用形態も異なりますね。

茅：私は優れた成果を生み出す研究システムは、競争的でなければいけないと考えています。伸びていく研究室には、より多くの人員や資金が振り向けられ、成果によって給料などに差を付けるのも当然のことです。しかしある競争に成果が出ない

図 中央研究所の組織の概略



ことが、すべての競争に負けたわけではない。これは人を見る上で一番重要なことだと思います。人を長い目で見ようという定年制の下、長期的な視野で研究することで、理研では独創的な発想が生まれ、これまで大きな成果をあげてきたのです。いったん採用した人の生活は保証すべきです。なかなか成果があがらないからといって、その人の待遇を極端に下げ、つらい思いをさせることはすべきではない、というのが私の哲学です。人にはそれぞれ生活があるのです。

定年制より任期制が優れているという考え方は間違いだと思います。そもそも失敗が許されないサイエンスの研究などあり得ません。私は学生に「ほとんどの研究は失敗である。あなたの方にテーマを与えてうまくいくことはあり得ないのが普通です。もしうまくいったとしたら、私が与えたテーマがその程度のもだったんだ」とよく言います。

任期制はどうしても任期内に一定の成果を出さなければいけない。そうすると、成果が出やすいテーマや、はやりのテーマを選ぶことになる。任期制の人に長期的な視野を期待するのは、無理があります。すると次の時代を築くようなまったく新しいものを生み出しにくくなる。今のところ、理研のセンターでは、非常に優秀な人たちが総合的に研究を行っているので、問題は発生していないと思います。しかし一般論から言えば、任期制は、そのような危険を常にはらんでいます。

一方、定年制には無責任化や保守化の危険性があります。成果があがらなくなった人が上に居座って、下の人の発展を邪魔する可能性もある。大学の講座制がその例として批判を受けています。下の人は部下であって自分の言うことに従わないのは間違っている、という教授をしばしば見掛けます。中央研究所がそうなのは大変です。度量の大きな主任研究員がいて、その下で研究員が自由な発想で研究ができなければいけません。

成果より発想が重要

——茅所長の科学観やご経歴を伺いたいのですが、少年時代には医者になりたかったそうですね。

茅：叔父が開業医をしていました。困っている人を見ると、どんな場合でも対応する、腕の良い外科医でした。その叔父が、あるとき私にこう言った。「幸二、医者がもうかる職業とだけ思っていたら、それは間違いだ。苦しんでいる患者のためには、お尻をほじくり中のものを出すようなことまで自分でやるんだよ。それで治っていく過程を見ることが自分の喜びだから、そんなことは何とも思っていない」。その言葉にすごく感激したんです。

その後、化学に興味を持ち、大学では有機化学を学びました。しかしなぜ化学反応が起きるのかわからない。どうも電子が主役だといわれ始めた。化学反応における電子状態を学ぶために、大学院では東京大学物性研究所の長倉三郎先生の研究室に入りました。そこで長倉先生に「私の研究室に入ったからには君を研究者として扱う。遊ぶのは構わないが、勉強しないで“わからない”という言葉は許さない。その代わり、きち

んとしたテーマを与えるから、論文執筆も研究発表も全部自分でやりなさい」と言われた。修士2年以降は計算も、分光器などの計測装置の製作も全部自分でやりました。とても大変でした。英語の論文を書くと、先生から真っ赤になって返ってきた。そうやって先生は私を育ててくださった。大学院修了後、もう少し長倉先生の下で研究したいと思い、理研の主任研究員を兼務していた長倉先生の理論有機化学研究室の研究員になりました。昭和41年(1966年)のことです。

——理研ではどのような研究をされたのですか。

茅：結晶をナノメートルサイズの薄膜にして、電子物性がどのように変わるかを見るために、光でナノの世界を見る顕微鏡をつくる研究を一人で行いました。今考えると、どうしてそんな無謀なテーマをやると言ってしまったのか分かりません。

——現在のナノテクノロジーが行っているようなテーマに、40年前に取り組んだのですね。

茅：研究に没頭し、装置はつくり上げましたが、成果はほとんど出ませんでした。論文も5年間で1~2報しか書けなかった。しかし、私はここでいろいろなことを覚えたのです。私の研究者としての発祥地は理研です。

当時、パラメトロンという計算機の開発で有名な後藤英一先生が理研の主任研究員を兼務されていて、お話を聞く機会がありました。磁石には必ずN極とS極がありますが、どちらか一方しかないモノポール(磁気単極子)という粒子を探すことを後藤先生は提唱された。なんてすごいことを考える人がいるのかと思いました。そのとき、後藤先生が目まぐるしく輝かせながら科学を語っていたことが、とても印象的です。モノポールは現在でも発見されていませんが、後藤先生は、モノポールの研究からたくさんの派生的な重要な仕事をされました。

私はサイエンスに重要なのは、成果よりも発想だと思います。現在の中央研究所の皆さんが、大胆な発想を出してくれることを、待っています。

R

チンパンジー22番染色体の 解読が終了

ヒトとチンパンジーでは何が違う？

2004年5月27日、アルカディア市ヶ谷および
文部科学省においてプレスリリース

——なぜヒトの21番染色体と比較するのですか。

榊：チンパンジーの染色体は、ヒトより一つ多くなっています。それは、ヒトの2番に当たる染色体が、チンパンジーでは二つに分かれているためです。そのため、ヒトの21番はチンパンジーの22番に相当します。ヒトの21番は最小染色体で、ヒトゲノム計画の一環として、私たち理研グループが中心となり2000年5月にその全配列が決定・解読されています。つまり、ヒト染色体で最も深く理解された染色体の一つであり、遺伝子の高密度、低密度領域の存在や多様な転移因子の分布など、小さいながらもヒトゲノムの特色を備えていて、チンパンジーとの比較解析から得られる情報も多いと期待されていたからです。

——違いが80%とは。

榊：塩基を「文字」に例えると、ヒトとチンパンジーのゲノムは共に約30億文字が書き込まれた「本」といえます。さまざまな遺伝子がこの中にあるわけですが、遺伝子一個は一つの「文章」に相当します。200余りの遺伝子を比較した結果、その80%以上でタンパク質をつくる文字列にごくわずかですが違いのあることが分かりました。ほとんど同じ文章でも一文字の違いでタンパク質の機能に大きく影響することもあります。

——予想以上に違いがあったことについてお聞かせください。

榊：両者は進化の隣人と呼ばれていますが、その違いは想像以上に大きいものでした。ヒトへの進化をもたらした遺伝子の解明は簡単ではなさそうです。これまで少数の遺伝子の決定的な違いが重要と考えられてきましたが、今回の結果からDNAのわずかな違いの積み重ねが、両者でつくられるタンパク質の約8割にわずかな違いを生み出し、全体の大きな違いになったと考えられます。今後、ヒトにもチンパンジーにもウイルスは感染するが、ヒトでしか発症しないエイズのような病気の仕組みも、この違いから解明できる可能性があります。

当研究所を中心とする国際共同研究チーム「国際チンパンジーゲノム22番染色体解読コンソーシアム」は、チンパンジー22番染色体とヒトの21番染色体を比較した結果を発表した。ヒトとチンパンジーのゲノムには、これまで塩基が異なる「塩基置換」が1.23%あるとされてきた。今回の解読で塩基置換は1.44%で、これ以外に挿入や欠失で6万8000カ所の違いがあることも判明した。この挿入・欠失の違いを含めると約5%に達する。さらに、比較された200余りの遺伝子のうち80%以上で、遺伝子がつくり出すタンパク質の構造にごくわずかな違いがあることが分かった。ヒトとチンパンジーの形態的・行動的な大きな違いは、基本的な部分における遺伝的差異に基づくと考えられてきたが、つくり出す多くのタンパク質のわずかな違いが集積することにより両者に違いが出てくることが示唆された。この結果について、国際チームの責任者を務める榊佳之 横浜研究所ゲノム科学総合研究センター長に聞いた。



協力したチンパンジー「ゴン」(写真提供：京都大学霊長類研究所)

——今回、苦労された点は？

榊：今回の研究には、理研を中心にドイツ、中国、台湾、韓国の研究チームが参加しました。私たちはこの国際共同研究のまとめ役として、各国、各チームの立場や専門性を尊重しつつ、全体で一体感を保つのに苦心しました。この共同研究を通して、参加チームにはより強い絆^{きずな}ができたと思います。

——今後どういうことを目指していますか。

榊：さらに多くの遺伝子同士の比較や、人間の病気の解明につながる研究に発展させたい。ゴリラやオランウータンなども比較し、進化の謎に迫りたいと思います。 **R**

プレスリリースは下記URLを参照ください。

<http://www.riken.jp/r-world/info/release/press/2004/040527/index.html>

※本研究の成果は、英国の科学雑誌『Nature』5月27日号に掲載され、朝日新聞(5/27)など多数の新聞に取り上げられた。

横浜研究所、一般公開を開催

横浜研究所の一般公開が、同じ敷地内にキャンパスを持つ横浜市立大学と共同で6月26日に開催されました。横浜研究所の各研究棟の建設が終了し、ゲノム科学総合研究センター（GSC）、植物科学研究センター（PSC）、遺伝子多型研究センター（SRC）、免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）の4つのセンターがそろった初めての一般公開となり、体験型イベントが多く開催されました。RCAIでは実験教室「フローサイトメーターでリンパ球を見分けよう」、SRCではパッチテスト「アル



コール代謝能力の個人差を調べてみよう」、GSCではコンピュータを使った展示や動物ゲノム研究を紹介するビデオ上映、PSCでは「植物からのゲノムDNA抽出」や「押し花教室」が行われ、多くの家族連れでにぎわいました。ま

た、タンパク質解析施設「中央NMR棟」、ゲノム解析施設「シーケンサー施設」、遺伝子多型研究施設「SNPタイピング施設」、植物研究用の温室などの施設も公開。一般向けの講演会では、中村祐輔グループディレクター（SRC）が「オーダーメイド医療確立を目指して」、阪口雅弘チームリーダー（RCAI）が「スギ花粉症を治すための治療法の開発について」と題して講演しました。当日は天候にも恵まれ、昨年より多く約1600名が訪れました。

「科学論説懇談会」を実施

新聞・テレビの論説委員で構成される科学論説懇談会のメンバー19名と、野依良治 理事長、谷口克 免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）長との懇談会が7月1日、理研東京連絡事務所（千代田区）で実施されました。野依理事長



が「理研の使命と産学との連携」、谷口センター長が「RCAIの戦略」について説明し、科学論説懇談会のメンバーと理研の運営について意見交換を行いました。活発な質疑応答が行われ、中でもアレルギー研究が関心を呼びました。

理研バイオリソースセンターへの微生物系統保存事業の統合について

理研バイオリソースセンターは、ライフサイエンス研究の推進に不可欠な生物遺伝資源（バイオリソース）の収集・保存・提供体制をいっそう強化するため、和光研究所の中央研究所で展開していた微生物系統保存事業（Japan Collection of Microorganisms:

JCM）を7月1日付でバイオリソースセンターの微生物材料開発室として統合し、「健康」・「環境」を新たな柱として、社会および研究ニーズに沿った独創的なバイオリソース事業を開始しました。なお、微生物材料の寄託および提供にかかる価格、申し込み方法などに

ついては、変更ありません。詳細は下記までお問い合わせください。

問い合わせ先

筑波研究所 研究推進部企画課
担当：細江、伊藤
TEL：029-836-9114
FAX：029-836-9100

各種展示会に出展

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した。

●「理化学研究所特別展」

場所：サイエンス・サテライト（大阪市） 期間：5月15日～30日

●「ナノテクサミット」

場所：赤坂プリンスホテル（千代田区） 期間：5月18日

●「理化学研究所特別展」

場所：未来科学技術情報館（新宿区） 期間：6月2日～11日

●「第3回産学官連携推進会議 展示会」

場所：国立京都国際会館（京都市） 期間：6月19日～20日

●「埼玉国際ビジネス交流会」

場所：ソニックシティビル（さいたま市） 期間：8月4日

●「Nano Korea 2004」

場所：Atlantic Hall, COEX（韓国ソウル市）
期間：8月24日～27日

●「文部科学省子ども見学デー」

場所：文部科学省（千代田区） 期間：8月25日～26日

「りけんキッズわこう」誕生

香取浩子

KATORI Hiroko

高木磁性研究室 先任研究員

今年4月より、国際交流会館D棟が「りけんキッズわこう」という事業所内託児施設になりました。赤い屋根で黄色い外壁のかわいらしい建物に変身したD棟から、毎日、子供たちの明るく弾んだ声が聞こえてきます。

ともすれば時間を忘れて研究に没頭しがちな私たちにとって、研究と子育てとの両立は困難を極めます。私も2人の子供を同時に授かるという予期せぬ事態に遭遇して、この「難問」に突き当たりました。しかし、夫や両親の協力と共同研究者の方々の理解に助けられ、また、このところ、どこでも待機児が多くて乳児1人を預けるのも大変な状況なのに2人同時に希望の保育所に入所できたため、研究を続けることができました。しかし、このような環境に恵まれる女性研究者は決して多くありません。それは、多くの保育所が「規則的」な勤務形態にしか対応していないからです。研究のような「非規則的」勤務に対応した託児施設が、身近に、できることなら職場内にあれば、もっと多くの女性研究者が安心して出産し、研究を続けることができると思いました。これは家庭で育児を分担している男性研究者や、女性研究者と共同研究を進めている方々の成果向上にもつながるはずで

平成13年度研究員会議幹事会は、託児所問題を検討するワーキンググループ(WG)を設置しました。私自身最も身近な問題であったこのWGに参加しましたが、WGの中で保育所と日常的に接点があるのは私だけだったのです。そこで、保育所の実情や入所の難しさを体験している一人として、WGの活動に積極的に取り組むことになりました。WGは託児施設のニーズ把握、事業所内託児施設の運営実績のある業者との打ち合わせなどを行い、事業形態や運営予算などを具体的に検討しました。具体的な数値を掲げた方が、所に対して託児施設設置をより強く働き掛けることが可能と考えたからで



筆者近影



りけんキッズわこう

す。WGは理研に適した託児施設をイメージした上で、託児所設置の提言書を理事長に提出し、各担当理事や関連する事務部門を訪問して所内託児所の必要性を強く訴えました。

2年間の活動が報われずに終わってしまいそうに感じていた平成15年2月、WGは基礎基盤研究推進室の計らいで総務部と話し合うことができました。その結果、総務部庶務厚生課が託児施設の設置検討を引き継ぐことに決まったのです。設置を約束するものではないとの説明でしたが、WGは肩の荷が下りた気分でした。これ以降、事務サイドと研究者サイドとの連携が始まりました。庶務厚生課の方々と一緒に都内3カ所の事業所内託児施設を

見学した際は、乳幼児向けの最新の設備に感心させられました。11月には共済会幹事会の下に託児施設WGが設置され、私はこのWGにも参加しました。改修前のD棟での打ち合わせ会で、D棟のあまりにも寒くて暗いことに出席者全員が驚き、空調設備と照明の全面改修の要望を決めたことを覚えています。

時間的にかなり厳しい状況であったにもかかわらず、庶務厚生課の多大な努力により、平成16年4月1日に零歳児から未就学児までを対象とした「りけんキッズわこう」が開設されました。4月8日には野依良治理事長の出席の下、開設セレモニーが盛大に行われました。6月現在、常時保育の半数近くが外国人という、国際色豊かな託児施設になっています。

幹事会WGが活動を開始した時には保育園児だった双子の娘たちは、小学生になりました。多くの方々の開設に向けた熱意によって誕生した「りけんキッズわこう」が、利用者の方々の意見を取り入れて、より良い託児施設に成長していくことを願っています。

R

理研ニュース

9

No.279
September 2004

発行日 平成16年9月6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: 048-467-4094 [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 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。