

RIKEN NEWS

No. 287 May 2005

5

高温超伝導から電子複雑系科学へ

p8 SPOT NEWS

人工的なアミノ酸で
未知のタンパク質を探索する
技術の開発

人工筋肉を用いた
ソフトロボットの研究開発

全身が柔らかい新しいロボットにつながる大きな一歩

p10 記念史料室から

アルマイト製録音盤を新たに発見

アルマイトの開発秘話

p11 TOPICS

第18回「独立行政法人理化学研究所と
産業界との交流会」が開催される

受賞のお知らせ

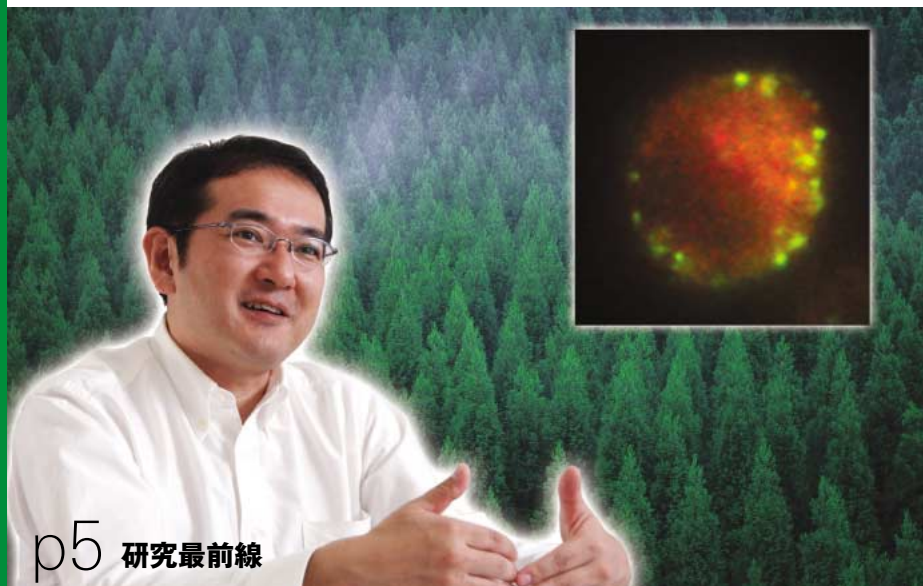
p12 原酒

のど元過ぎれば熱さ忘れて

p2 研究最前線



p5 研究最前線



スギ花粉症の根治的治療薬を
開発する

高温超伝導から電子複雑系科学へ

高木英典 TAKAGI Hidenori

中央研究所

高木磁性研究室 主任研究員

1986年、従来よりも高い温度で電気抵抗がゼロとなる高温超伝導物質が発見され、世界中に“超伝導フィーバー”が起きた。しかし現在でも高温超伝導のメカニズムは未解明であり、物性物理学の最難問といわれている。高温超伝導は固体中で互いに強く絡み合った、“ねばねばした状態”の電子集団「強相関電子系」が引き起こす現象の一種である。2004年、高木英典主任研究員らは、高温超伝導解明の重要な手掛かりとなる電子結晶を発見した。高木磁性研究室では高温超伝導の研究をさらに発展させ、理研中央研究所の他の研究室とともに、強相関電子系の未知の機能を探究する「電子複雑系科学研究推進グループ」を立ち上げた。

19年前、高温超伝導物質の発見が本当であることを確かめ、世界の超伝導フィーバーのきっかけをつくったその人が、高木主任研究員である。

超伝導とは、物質の電気抵抗がある温度（転移温度）以下で急にゼロになる現象である。1911年、水銀が4K（-269℃）で超伝導になることが発見されて以来、高価な液体ヘリウムなどで極低温に冷却しなくても利用できる、転移温度がより高い物質が探し続けられてきた。しかし70年後の1980年代になっても、超伝導は電気を通しやすい金属や合金でのみ観測され、転移温度の最高は23K（-250℃）という極低温のままだった。

1986年、IBMチューリッヒ研究所のJ. G. Bednorz博士とK. A. Müller博士が、層状の銅酸化物が30K（-243℃）という、それまでにない“高温”で超伝導になるという実験結果を発表した。しかし当時は超伝導物質の発見に関する誤報が多く、この発表もほとんど注目されなかった。ところが東京大学の田中昭二教授（現・名誉教授）の下で当時、助手を務めていた高木主任研究員が追試を行い、Bednorz博士らの実験結果が正しいことを確認した。これがきっかけとなって高温超伝導物質探しの激しい競争が世界中で始まり、従来の理論の予測をはるかに超えて転移温度の世界記録が次々と塗り替えられていった（図1）。

「私自身も酸化物の超伝導を研究していたのです



が、最初はBednorz博士たちの実験結果については半信半疑でした。電気を通しにくい酸化物が30Kという高温で超伝導を示すというのは、当時としては常識外れ、にわかに信じろという方が無理です。しかし実際に自分でその物質をつくり、極低温から少しずつ温度を上げながら最新の装置で計測してみると、当時の最高記録23Kを超えてもまだ超伝導状態が続いています。“これは本物だ。やっぱり自然はすごい！”と感動しました。研究をしていてあんなに興奮したことは、いまだかつてありません」

高温超伝導物質の発見がいかに画期的だったかは、Bednorz博士とMüller博士が早くも翌1987年にノーベル物理学賞を受賞したことに示されている。しかしそのメカニズムは現在でも謎のままである。その謎を解けば、ノーベル賞確実ともいわれる物性物理学上の大きな成果となり、より利用しやすい高温超伝導物質を探す上での重要な手掛かりともなる。高温超伝導物質が広く普及すれば、電気や磁気を利用するあらゆる技術に革命をもたらす。エネルギーロスのない送電や電力貯蔵を実用化して、人類の最重要課題であるエネルギー問題解決にも大きく貢献できる。

高温超伝導は従来の理論では説明できない

金属では、原子から一部の電子が離れてプラス

の電気を運びたイオンが整然と並んで結晶格子をつくっている。その格子の間を原子から離れた電子が自由に動き回っている。そこに電圧をかけると電子が一方へ動きだして電気が流れる。ただし、ばらばらに動き回っているマイナスの電子が動くと、プラスの電気を運びた結晶格子の振動や不純物に邪魔される。これが電気抵抗である。

金属に起きる超伝導のメカニズムは、1957年にJ. Bardeen, L. N. Cooper, J. R. Schriefferの3博士が理論的に矛盾なく説明して、1972年のノーベル物理学賞を受賞した。その理論は、3博士の名前の頭文字をとって「BCS理論」と呼ばれる。BCS理論によると、金属をある温度以下にすると、ばらばらに動き回っていた電子が結びついてペア(クーパー対)を組む。すると電子全体が一つの波のようにまとまって動く量子力学的な振る舞いを見せ、不純物などに邪魔されずに電気が流れるようになる。これが超伝導だ。

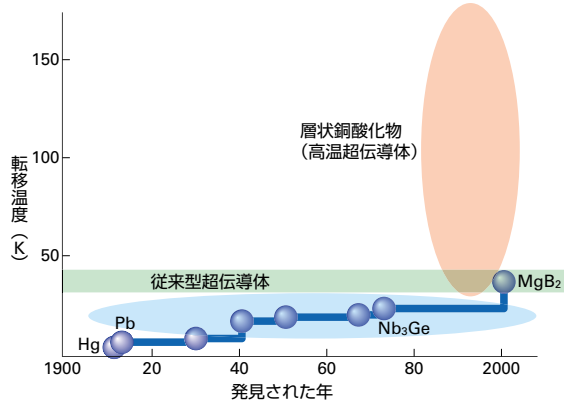
電氣的に反発し合うはずの電子同士が、どのような力で結びついてペアを組むのか? マイナスの電子が動くとプラスの結晶格子が引き付けられて振動し、プラスの電気が強い場所ができる。そこに別の電子が引き付けられる。こうして電子のペアができるとBCS理論は説明する。「ただし、このような電子による格子の振動で弱く結び付けられた電子ペアができるのは、極低温に限られます。BCS理論は、転移温度はせいぜい30Kくらいが上限だと予想していました。あまり格子と電子の結び付きが強いと結晶そのものが不安定になってしまうからです」

ところが1986年以降、30Kをはるかに超える銅酸化物の高温超伝導物質が次々に発見され、現在の最高記録は160K(-113℃)にまで達している。電子と格子の相互作用に基づくBCS理論では、高温超伝導のメカニズムは説明できないのだ。

高温超伝導でも、電子がペアをつくっていることは、すでに実験で明らかになっている。30Kを超える高温で、どのような力で電子が結びついてペアができるのか、それが高温超伝導の最大の謎だ。

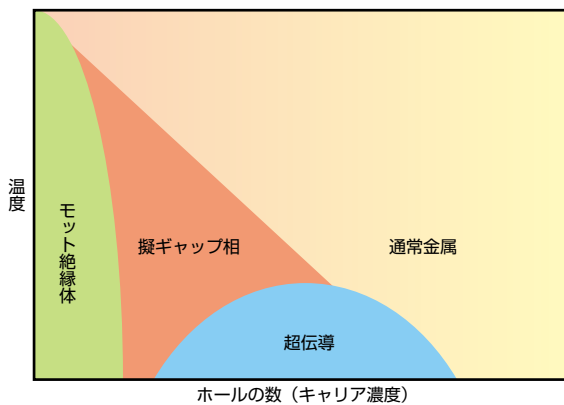
高温超伝導を引き起こす銅酸化物にも、原子から離れて移動できる電子は存在している。しかし電子が隣の原子へ移動しようとする、電子が動ける軌道が狭いため、もともとそこにあった電子と接近し過ぎて電氣的な力ではじかれてしまう。「電子が反発し合って、自分の縄張り立ち止まっているような状態です」。だからそこに電圧をかけても電気は流れない。この状態を「モット絶縁体」と呼ぶ。

図1 高温超伝導と従来型超伝導



層状銅酸化物の転移温度の最高記録は160Kに達している。一方、従来型の金属系の超伝導物質では、2001年に青山学院大学の秋光純教授らが、ニホウ化マグネシウム(MgB₂)が39Kで超伝導になることを発見し、大きな注目を集めた。

図2 層状銅酸化物に現れる電子相



層状銅酸化物は、銅と酸素がつくる層が積み重なってできており、電子はその層の中を動く。モット絶縁体は磁石の性質(反強磁性)を示し、電子は動けないが、ホール数を増やしていくと電子が動けるようになり、擬ギャップ相を経て超伝導となる。

しかし、そこに電子を抜き取った場所(ホール)をつくっていくと、電子同士は強く絡み合いながら、徐々に移動できるようになる。このような電子集団を、「強相関電子系」と呼ぶ。「強相関電子系では電子の集団は、ねばねばした液体のような状態になっています。高温超伝導は、このねばねばした電子集団に現れる現象の一種です。モット絶縁体から電子を抜いていくと、超伝導物質になるのです。さらに電子を抜いていくと、電子がさらさらと自由に動ける通常の金属の状態になります(図2)。このため、電子の絡み合いが高温超伝導を生み出していると、多くの研究者が考えています」

高温超伝導の鍵を握る電子結晶を発見

高温超伝導のメカニズムを解くには、すでに電子ペアができてしまった超伝導状態よりも、超伝導になる寸前に現れる「擬ギャップ相」と呼ばれる謎の状態に重要な鍵が秘められていると、世界中の高温超伝導の研究者は考えている。超伝導発現の準備段階で電子が何らかの秩序を示すのではないかと考えられ、さまざまな方法で擬ギャップの観測が行われてきた。しかし、電子状態を高解像度で

直接観測することができず、「電子の隠れた秩序」は正体不明のままだった。

高木主任研究員と花栗哲郎先任研究員らは、米国のコーネル大学と共同で、走査トンネル顕微鏡 (STM) により擬ギャップの電子状態の直接観測を目指した。STMの探針から試料表面へトンネル電流を流し、その流れやすさや、試料表面が放つ微弱な光を分光して電子状態を調べる。ただし、この方法で精度よく観測するには、試料の表面が原子スケールで平坦であることが必要だ。高温超伝導物質では1種類くらいしか適したものが知られていなかった。しかもその物質では、ホール数を調節して擬ギャップ状態にすることができなかった。そこで高木主任研究員らは、オキシクロライドと呼ばれる表面を平坦にできる高温超伝導物質を探し出し、京都大学のチームと共同で擬ギャップ状態の単結晶をつくることに成功した。「オキシクロライドはあまり知られていない高温超伝導物質です。私は材料開発と物性研究の両方を進めてきたので、その計測方法に最も適した物質を選び、作り出すことができます。現在でも、擬ギャップのオキシクロライドをつくれるのは、世界でも私たちだけです」

2004年、こうして高木主任研究員らは、ついに世界で初めて擬ギャップでの電子状態を直接観測することに成功し、「隠れた電子秩序」の正体を突き止

めた。原子がつくる結晶格子の位置とは無関係に、電子密度の濃い山が並んで独自に結晶のような秩序をつくっていることを発見したのだ(図3・表紙)。「この電子結晶の溶けた状態が高温超伝導になるわけですが、結晶状態は電子が1個1個別々に規則的に並んでいるという人と、電子はこの状態ですでにペアをつくっているのだが自由に動けずに結晶として固まっているという人がいます。あるいはホールがペアになっていて、そのホールのペアが動けるようになると超伝導になるのだという説もあります。しかしどの説が正しいのかはまだ分かりません」

この電子結晶がどのようにしてできているのかを知るには、理研播磨研究所にあるSPring-8のような放射光施設を使って、物質内部の様子を詳しく観測する必要がある。「世界中の放射光グループから共同研究の誘いがありました。しかし、その観測は容易ではありません。この先に進むのはとても大変そうですが、物性物理学者のロマンである高温超伝導のメカニズム解明を、ぜひ私たちの手で成し遂げたいと思います」

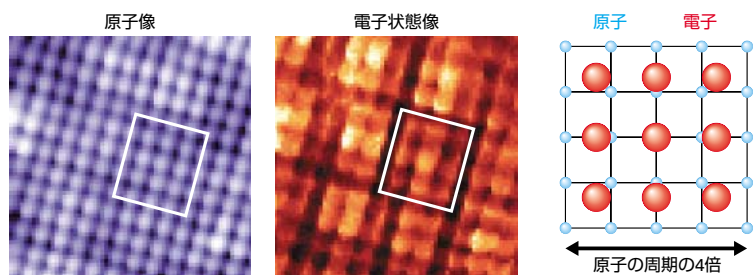
電子複雑系科学で新材料を生み出す

ねばねばした液体のような状態の電子集団は、銅酸化物に限らず、遷移金属の酸化物や伝導性の有機物でも広く見られる。「金属の中をさらさらと自由に流れる電子に比べて、ねばねばした電子集団は互いに強く絡み合っているため、その振る舞いは複雑です。しかし複雑な分、面白い機能がたくさんありそうです。ちょっとした刺激にも敏感に反応して、電子が動きだしたり、結晶のように固まったりして、物質の性質ががらりと変わります。その一例が高温超伝導です」。わずかな刺激で物性が大きく変わる物質は、高性能のセンサーやメモリなどナノテクノロジーの材料として有望だ。

2005年4月、高木磁性研究室が中心となり、「電子複雑系科学研究推進グループ」を立ち上げた。「従来の無機物・有機物という分野の垣根を越えて、酸化物や有機物の研究グループとチームを組み、ねばねばした電子集団の複雑な振る舞いを探究し、新材料を生み出そうというプロジェクトです。例えば、超伝導体や熱電変換材料、電場をかけると磁性が変わる物質、磁場で結晶構造や誘電率、色が変わる物質など、従来にない機能を発揮する新材料を理研ブランドとして発信したいと考えています」

高木主任研究員の研究室から、世界中が騒然となる実験結果が再び報告されることだろう。 **R**

図3 擬ギャップ状態の電子秩序



4個×4個の結晶格子の中に、電子密度の濃い山が9個並んでいる。電子の山は必ずしも結晶格子の位置とは一致していない。高木主任研究員らは、この電子がつくる結晶を「チェッカーボード電子結晶」と呼んでいる。

高温超伝導の発見を確かめた、
あの時の興奮が忘れられなくて、
新しい物質との出会いを求めて研究を続けています。

スギ花粉症の根治的治療薬を開発する

石井保之 *ISHII Yasuyuki*

免疫・アレルギー科学総合研究センター
アレルギー戦略研究ユニット ユニットリーダー

今年のスギ花粉の飛散量は史上最高ともいわれ、花粉症に苦しんでいる人も多いことだろう。花粉症の患者数は年々増加し、国民の20%にも上る。しかし、現在使われているスギ花粉症の主な治療薬は、アレルギーの症状を緩和させる対症療法でしかない。スギ花粉症の根治的な治療薬の開発は、いまや国家的な緊急課題である。免疫・アレルギー科学総合研究センター（RCAI）のアレルギー戦略研究ユニットは、基礎研究の成果をスギ花粉症の根治的な治療や予防にいち早くつなげることを目指し、2004年4月にスタートした。日本中が待ち望む、スギ花粉症の根治的な治療薬開発の最前線を紹介する。



スギ花粉症のメカニズムと治療の現状

スギ花粉症の根治的な治療薬はいつできるのか？ 誰もが知りたいことを、まず聞いてみた。「臨床試験などの審査がスムーズに進んだ最短の場合で5年」。それがアレルギー戦略研究ユニットを率いる石井保之ユニットリーダーの答えだ。一般的に医薬品の開発には10年かかるといわれることからすると、非常に早い。「花粉症の患者さんは年々増加し、根治的な治療薬の開発はまさに緊急の課題です。できるだけ短期間で、確実にゴールにたどり着かなければなりません」

まず、スギ花粉症の発症メカニズムを見てみよう（図1上）。スギ花粉の中には、アレルギーを引き起こすアレルゲン（抗原）がある。アレルゲンが体内に入ってくると、樹状細胞などの抗原提示細胞が取り込んで分解し、2型ヘルパーT細胞（Th2）にアレルゲンの情報を伝える。するとTh2が増加してインターロイキン4（IL-4）を出し、アレルゲンに特異的な抗体である免疫グロブリンE（IgE）を作るようB細胞に命令する。IgE抗体はアレルギーの原因物質で、マスト細胞の表面に結合する。IgE抗体がアレルゲンを捕らえると、マスト細胞からヒスタミンやロイコトリエンなどが放出され、くしゃみ、鼻水や鼻づまりなどのアレルギー症状を引き起こす。

「スギ花粉症の治療薬としては現在、ヒスタミンやロイコトリエンなどの働きを抑えるものが使われています。それらによってアレルギー症状は何とか緩和できます。しかし、毎年スギ花粉が飛散する時期になると同じ症状を繰り返し、どんどん悪くなってしまうこともあります」。石井ユニットリーダーのこの言葉に、大きくうなずいた人もいるだろう。抗ヒスタミン薬などはアレルギー症状を抑える対症療法であり、体質が改善されるわけではないのだ。

実は現在、スギ花粉症の根治的な治療法が1つだけある。減感作療法だ。スギ花粉エキスを2～3年にわたって低濃度から少量ずつ投与し、抵抗性を高めてアレルギー症状が出にくくするというものである。約60%の患者さんに有効性が認められたという報告もあるが、石井ユニットリーダーはこう指摘する。「減感作療法は、治療期間が長い上に、どういうメカニズムで治っているかまだ分かっていません。しかもアレルゲンをそのまま投与するので、全身の激しいアレルギー症状を引き起こす危険もあります」

石井ユニットリーダーらが目指すのは、効果が高く、安全で簡易、そして作用メカニズムが明確な根本的な治療薬の開発である。「作用メカニズムが明確な治療薬は、認可も早い。私たちに

は、無駄にできる時間はないのです。そして、発症メカニズムのできるだけ上流で、確実に止めることも重要です」

自然免疫系を活性化する

スギ花粉症の治療薬開発の戦略は、大きく2つに分けることができる。第一の戦略が、自然免疫系の活性化である。自然免疫とは、ウイルスや細菌に感染すると最初に応答するシステムである。生

体内に侵入してきたウイルスや細菌を樹状細胞が取り込むと、1型ヘルパーT細胞(Th1)が増え、Th2を抑制することが知られている。一方、スギ花粉のアレルゲンを樹状細胞が取り込むとTh2が増え、IL-4を放出してアレルギー発症へと進んでいく。Th1を増やしてTh2を抑制することができれば、アレルギーの発症を抑えることができるのではないか。石井ユニットリーダーの狙いは、そこだ。

「細菌やウイルス由来のCpGODNというDNA断片が、樹状細胞を介してTh1を増やす働きを持っていることが分かっています。阪口雅弘チームリーダー(ワクチンデザイン研究チーム)と共同で、CpGODNを使った治療薬の開発に取り組んでいます」

単にCpGODNを投与したのでは、すべてのTh2が抑制されてしまい、思わぬところで悪影響が出る可能性がある。そこで、阪口チームリーダーが発見したスギ花粉のアレルゲンの主要タンパク質であるCry j1とCry j2を、CpGODNに結合させて投与する(図2)。すると、スギ花粉に特異的なTh2だけを抑制することができる。マウスにCpGODN-Cry j1/j2結合体を投与した結果、Th1が増加し、IgE抗体の産生が抑えられることが確認されている。

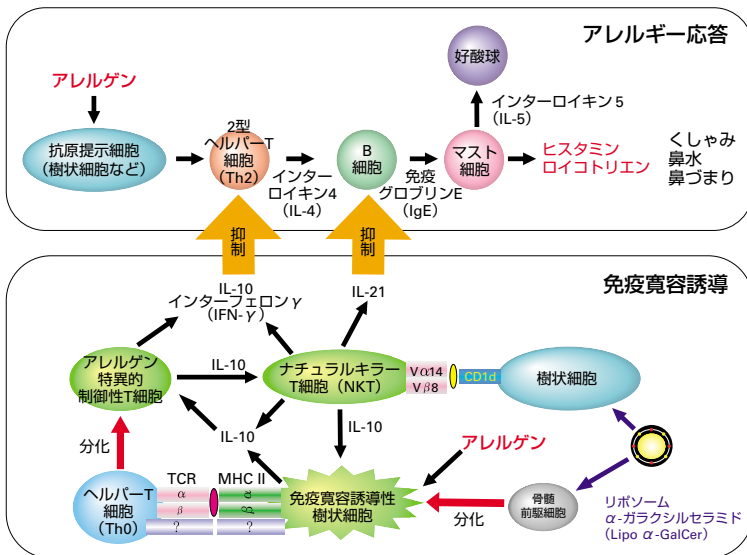
「CpGODN-Cry j1/j2結合体は、作用としてはワクチンのイメージに近いですね」と石井ユニットリーダー。ワクチンは、弱毒化したウイルスや細菌を投与することで感染を防ぐ。しかし、アレルギーワクチンは従来のワクチンとは大きく異なる。「従来のワクチンが発症前に投与するのに対し、アレルギーワクチンは発症後に投与します。予防的であり、かつ治療的である。そして、ウイルスや細菌ではなく、化学的に合成された物質で安全性が保証されたものを投与するという点も大きく違います」

アレルギー戦略研究ユニットでは、2004年度から動物実験を開始している。その後、国立病院機構相模原病院、千葉大学などの医療機関と共同で、人を対象とする臨床試験を行う。順調に進んで最も早いケースでは、5年後には医薬品として認可される可能性がある。

NKT細胞の免疫制御機構を利用する

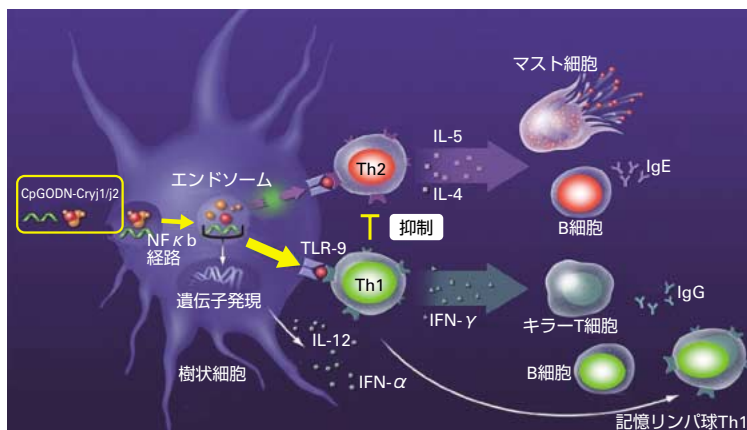
世界初となるスギ花粉症の根治的治療薬の実現に大きな期待がかかるが、石井ユニットリーダーは自然免疫系を活性化する方法には問題点があると指摘する。「Th1の増加は一時的で、再びアレ

図1 アレルギー応答と免疫寛容誘導



リボソームα-GalCerは樹状細胞を介してNKT細胞を活性化する。NKT細胞が免疫寛容誘導性樹状細胞を活性化することでヘルパーT細胞がアレルギー特異的制御性T細胞へと分化し、Th2細胞を抑制してアレルギーが起きない免疫寛容となる。NKT細胞は、IgE抗体を産生するB細胞を細胞死に導く働きも持つ。リボソームα-GalCerは、骨髄前駆細胞の免疫寛容誘導性樹状細胞への分化も促す。

図2 CpGODN-Cry j1/j2結合体によるスギ花粉症治療のメカニズム



CpGODNはウイルスや細菌由来のDNA断片で、樹状細胞の表面に発現しているToll様受容体(TLR)ファミリーのTLR-9に特異的に信号を入れる。Cry j1/j2はスギ花粉アレルゲンの主要タンパク質である。CpGODN-Cry j1/j2結合体が樹状細胞やB細胞に取り込まれると、CpGODNはTLR-9に働きIL-12を放出させ、同時にCry j1/j2がヘルパーT細胞を活性化するため、Th1細胞が増加してTh2細胞を抑制する。その結果、IgE抗体の産生が減少し、アレルギー反応を抑えることができる。

(Dynavax technologies社ホームページ掲載の図を一部改変)

ルギーを発症してしまう可能性があります。二度とアレルギーを発症しない体質を獲得するにはどうしたらいいか。そのための第二の戦略が、免疫制御機構の利用です」

最大のターゲットは、ナチュラルキラーT細胞(NKT細胞)だ。NKT細胞は、谷口克RCAIセンター長が発見した、免疫を制御する働きを持つリンパ球である。NKT細胞はさまざまな働きを持ち、免疫寛容誘導性樹状細胞にも働き掛けていることが分かってきた(図1下)。免疫寛容とは、アレルゲンに対して免疫反応がまったく起きなくなる現象だ。「NKT細胞を人為的に活性化することができれば、免疫寛容を誘導して、アレルギーを起こさない体質を獲得できる可能性が出てきます」と、石井ユニットリーダーは展望する。

では、どのようにしてNKT細胞を活性化するのか。「NKT細胞を特異的に活性化する α -ガラクトシルセラミド(α -GalCer)を、リポソームという人工的に作った脂質のカプセルの中に入れて投与することを考えています」

研究ユニットでは、リポソームに封入した α -GalCerを投与すると、樹状細胞に効率的に取り込まれ、CD-1dという分子と結合して細胞の表面に運ばれることを確認している(表紙下段、赤は α -GalCer、黄色はCD-1dと結合した α -GalCer)。NKT細胞は、樹状細胞の表面に出ている α -GalCerと結合すると、活性化する。マウスにリポソーム α -GalCerを投与した結果、IgE抗体の産生が抑制されることも明らかになっている(図3)。これは、NKT細胞を介して免疫寛容が誘導された結果だと考えられる。

「NKT細胞は、IgE抗体を産生するB細胞だけを選択的に細胞死に導くことも明らかになっています(図1下)。NKT細胞は多彩な働きを持つ。それをうまく制御できれば、アレルギーの根治的治療にとって非常に有利な、そして強力な戦略となります」

今後は、スギ花粉のアレルゲンに対してだけ免疫寛容を誘導できるCry j1/j2を封入したリポソーム α -GalCerを作り、治療薬につなげるための研究を進めていく計画だ。

短期間でゴールにたどり着くために

石井ユニットリーダーは、大学では高度好熱菌の研究をしていた。そのころから「人の役に立つ仕事がしたい」と思っていたそうだ。そして10年ほど前、IgE抗体の発見者であり、現在はRCAIの特別

スギ花粉症などのアレルギー研究は、
基礎研究で終わってはいけない。

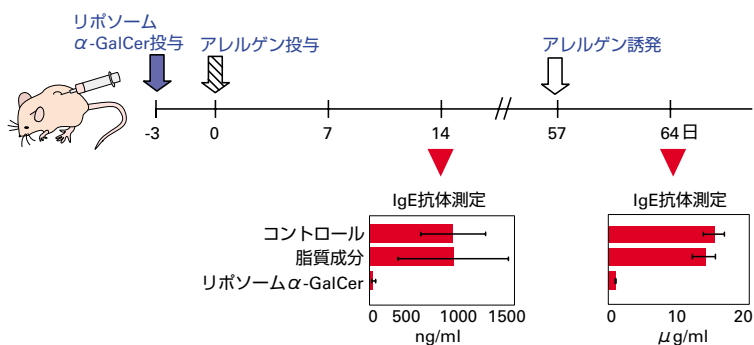
最終ゴールとして、

医薬品にしなければならないのです。しかも短期間に。

早ければ5年後に最初の根治的治療薬が

実用化できるでしょう。

図3 リポソーム α -GalCer投与による免疫寛容誘導



アレルギーモデルマウスに α -GalCerを封入したリポソームを投与し、アレルゲン投与後14日目の初期IgE抗体と、IgE抗体産生量を増大させるためにアレルゲン誘発をした後の64日目のIgE抗体を測定した。何も投与しないマウス(コントロール)や脂質成分のみを投与したマウスと比較して、リポソーム α -GalCerを投与したマウスのIgE抗体産生は完全に抑制されている。この作用は水溶液中の α -GalCerでは見られない。リポソーム α -GalCerによってNKT細胞の免疫制御機能が活性化され、免疫寛容を誘導したと考えられる。グラフ中の黒いバーは、マウス個体間での数値のばらつきを示している。

顧問を務める石坂公成^{きみしげ}先生の研究室で免疫抑制の研究と出会い、「自分が求めていたのはこれだ」と感じたという。「生体内の免疫抑制機構を明らかにして、免疫を自在に制御したい。それが私の最終目標です。それは、アレルギーだけでなく、臓器移植において免疫による拒絶反応を抑えるなど、さまざまな疾患の治療につながります」

「石坂先生からはいろいろなことを学びましたね」と石井ユニットリーダーは振り返る。「石坂先生は“Way of thinking”、“考えて研究をしろ”とよく言います。あらかじめゴールを設定し、そこにたどり着くための戦略を決めておく。そうすれば、出てきた研究成果を見て、捨てるべきか続けるべきかの判断ができる。ゴールも戦略もなければ、無駄な研究を重ねることになってしまいます。アメリカの第一線で長い間研究してきた石坂先生ならではの、重みがある言葉です。アレルギー戦略を進める上でも、“Way of thinking”はベストな方法ですね」

R

人工的なアミノ酸で 未知のタンパク質を探索する 技術の開発

2005年2月18日、文部科学省においてプレスリリース

—まず、アミノ酸について教えてください。

横山：人間の身体を構成する成分のうち、水分の次に多いのが全体の20%を占めているタンパク質です。このタンパク質はわずか20種類のアミノ酸からできています。地球上のあらゆる生物は、DNAの持つ遺伝情報に基づいて、細胞内でアミノ酸からタンパク質を合成します。DNAの塩基配列は、「遺伝暗号表」に従って20種類のアミノ酸の配列に翻訳され、それが折り畳まれてタンパク質ができます。アミノ酸の組み合わせは約10万通りあり、その組み合わせにより脳・内臓・骨・神経伝達物質やホルモン・血液といった私たちヒトの身体はつくられています。ヒトの身体のほとんどすべてが、複雑に絡み合ったアミノ酸からできていることになります。

—人工的なアミノ酸とはどういうものですか。

横山：私たちは、動物細胞の持つ遺伝暗号を改変して、人工的なアミノ酸をタンパク質の任意の部位に導入する手法を開発してきました。この手法を利用すると、自然界には存在しない21種類以上のアミノ酸から成る“望みの性質を持ったタンパク質”をつくることが可能となります。人工的なアミノ酸には、例えば光架橋機能を持つものや蛍光を発するものなどがあり、さまざまな新しい機能を持ったタンパク質をつくり出すことができるわけです。

—今回開発した手法について説明していただけますか。

横山：人工的なアミノ酸を人工的なtRNAに結合させる専用の酵素を利用しています(図1)。この酵素を用いて、光架橋機能を持つ人工的なアミノ酸である「パラベンゾイルフェニルアラニン」を、ハムスターの細胞内でがん関連タンパク質「Grb2」に組み込みました。その結果、狙った標的である上皮成長因子受容体との相互作用が確認され、さらに特定の波長の光を照射すると、Grb2と受容体が共有結合して架橋タンパク質が形成されました(図2)。相互作用の瞬間をとらえることに成功したわけです。

当研究所と東京大学は共同で、動物細胞を使い人工的なアミノ酸をタンパク質に導入し、そのタンパク質を細胞内で相互作用する標的のタンパク質と結合させる技術の開発に成功した。地球上のあらゆる生物は、DNAが持っている遺伝情報に基づいて、細胞内で20種類のアミノ酸を用いてタンパク質を合成している。その「遺伝暗号表」に人工的なアミノ酸を付け加えると、合成過程で望みの性質を持つアミノ酸をタンパク質の任意の部位に導入することが可能となる。今回、光を当てたときに共有結合を形成する人工的なアミノ酸(パラベンゾイルフェニルアラニン)を、細胞のがん化にかかわるタンパク質「Grb2」に組み込んだ。この成果について、横山茂之プロジェクトディレクター(ゲノム科学総合研究センター タンパク質構造・機能研究グループ)に聞いた。

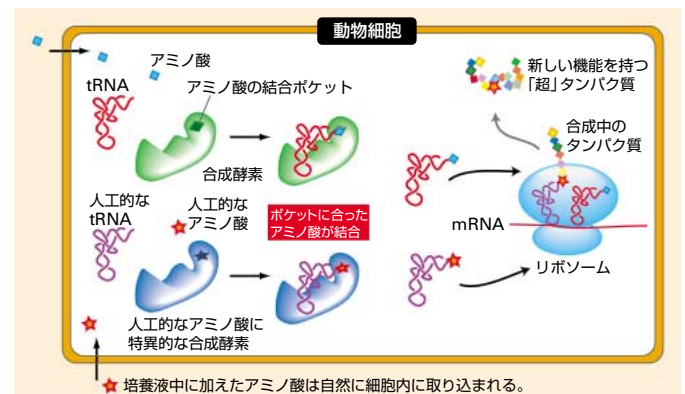


図1 動物細胞内で人工的なアミノ酸がタンパク質に取り込まれる様子の模式図

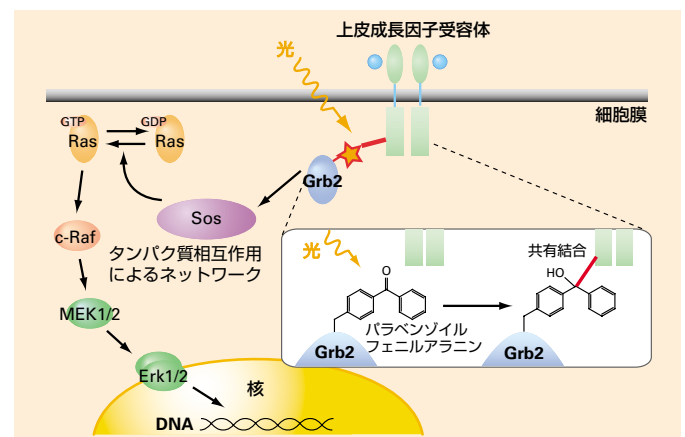


図2 動物細胞内で相互作用しているタンパク質同士が光によって架橋される様子の模式図

—今後期待することは。

横山：この技術を用いると、従来難しかったタンパク質同士の弱い相互作用も調べることができます。そのため、相互作用することが知られていなかった未知のタンパク質を探し出すのが飛躍的に容易になると考えられます。今後は、糖尿病や遺伝病なども対象に、疾患解明や創薬研究へ早期に実用化される可能性が高いものと考えています。 **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/2005/050218/index.html>

※本成果は、米国の科学雑誌『Nature Methods』のオンライン版(2月18日)において発表され、日経産業新聞(2/18)など多数の新聞に取り上げられた。

人工筋肉を用いた ソフトロボットの研究開発

全身が柔らかい新しいロボットにつながる
大きな一歩

2005年3月3日、文部科学省においてプレスリリース

——人工筋肉を研究することになった経緯を教えてください。

向井: 近年、私たちの生活空間にロボットが入り込みつつあり、従来のロボットには必要とされなかった安全性や柔らかさが新たに求められるようになりました。BMCではセンサー、制御、アクチュエータを含めて統合的な研究をしています。そのアクチュエータとしては、ほとんどのロボットで電磁モーターが使われています。しかし、電磁モーターでは筋肉のような柔らかさが出せません。また、出力重量比、電気ノイズ、サイズなどの問題もあります。この問題を解決するため、柔軟なアクチュエータである人工筋肉 (IPMCアクチュエータ) を研究しています。

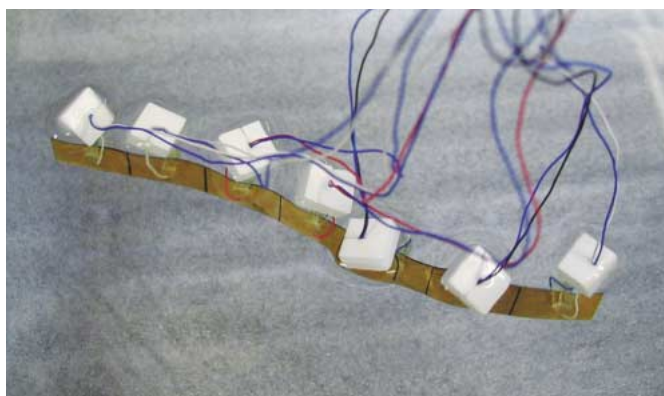
——IPMCアクチュエータとはどんなものですか。

向井: イオン導電性高分子 (高分子電解質ゲル) の両面に電極を接合したもので、電極間に電圧をかけると屈曲します。1991年に工業技術院大阪工業試験所 (現・産業技術総合研究所) で発明されました。電圧をかけると陽イオンが移動し、それに伴い水分子も移動するので、マイナス極の面が膨張、プラス極の面が収縮し、屈曲します。特徴は、柔軟、軽量、動作時無音、安定、長寿命、低い電圧 (2V程度) で動作、高速応答 (数十Hz) などです。反面、力が弱いという課題があります。また、これはメリットでありデメリットでもあるのですが、動作には水が必要で、逆にいえば水中でシールドなしで使用できます。

——工夫した点を教えてください。

向井: アクチュエータの表面を分割する技術と、それを応用して全身が柔軟なロボットをつくったという点です。領域分割についてのアイデアは今までもあったかもしれませんが、確立された方法がなかったので独自の加工法を開発しました。精密な加工が必要とされる場合にはレーザーを使い、精度を必要としない場合には機械的に行います。レーザーを使うと最小線幅50 μ m、深さ20 μ mといった精度で加工できます。重要なことは、この加工法を用いて1枚のアクチュエータからロボットをつくったという点です。

当研究所は産業技術総合研究所と共同で、IPMC (Ionic Polymer Metal Composite) アクチュエータというイオン導電性高分子の膜 (ゲル) を使った人工筋肉を用いて、全身が柔らかいロボットを世界で初めて開発した。IPMCは、ゲルの両面に金属 (金など) でメッキしたもので、この両面に電極を接合して水中で2V程度の電圧をかけると、高分子ゲルが変形して屈曲し、アクチュエータとして使用できる。研究グループは、1枚のIPMCアクチュエータを領域分割し、ヘビのように泳ぐロボットを製作した。単純な構造であるが、前進・後退および回転もできる。この成果について、向井利春チームリーダー (バイオ・ミメティックコントロール研究センター (BMC) 生物型感覚統合センサー研究チーム) に聞いた。



全身が柔軟なヘビロボット

——IPMCアクチュエータの課題は何でしょうか。

向井: 力が弱いという欠点を克服するため、アクチュエータを何枚も重ねるとか、電極にカーボンナノチューブを使うなどの試みがされていますが、まだあまりうまくいきません。空気中で使用するためにもいろいろなアイデアがありますが、決定的な方法は見つかっていません。今後も大いに研究が必要な部分ですね。

——今後期待することは。

向井: 今回の技術では、制御用コンピュータは外部にあり、ケーブルが接続されています。最終的には制御用の超小型コンピュータをアクチュエータに搭載し、バッテリーを搭載するか無線で電力を供給して、ケーブルなしで動く独立したロボットにしたいですね。構造が単純なため、小型化も可能と考えています。将来は、血管のように傷つけてはいけない管の中を移動して仕事ができるロボットの開発につながれたらと考えています。 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/2005/050303/index.html>

※本成果は、国際学会「SPIE」(3月6~10日・米国サンディエゴ) において発表され、毎日新聞 (3/4) など多数の新聞に取り上げられた。また、AP通信テレビ部門のニュースとなり、世界配信された。

アルマイト製録音盤を新たに発見

アルマイトの開発秘話

「アルミニウムの三角定規を使うと製図用紙が汚れるので酸化被膜をつけてほしい」と依頼された理研の研究者の不注意が、新素材「アルマイト」を生み出した。1924年のことである。アルマイトは軽く、硬く、丈夫で、そしてさびないことから、生活用品をはじめとするさまざまなものに利用された。当時珍しかったアルマイト製録音盤が、最近新たに見つかった(図1)。記念史料室でアルマイトの開発秘話を探った。



図1 発見されたアルマイト録音盤
RIKEN DISCの記載がある

アルマイトの開発は、主任研究員であった鯨井恒太郎、瀬藤象二、宮田聡らのグループの研究成果である。開発の中心となった宮田は1924年(大正13年)に東京帝国大学を卒業して、鯨井研究室でアルミニウムの陽極酸化を研究していた。陽極酸化とはアルミニウムをシュウ酸溶液につけて表面を酸化被膜で覆うものだが、そのままでは被膜の中に染み込んでいたシュウ酸が乾燥とともに表面に結晶として出てきて白い粉となる。これを防ぐために、電解後、温湯で煮出す処理をする。この煮出しの作業中の不注意が、アルマイト発明につながった。

理研の記念史料室にその失敗の記録が残っている。「数枚の定規を重ね合わせてお湯の中で煮てしまった。その結果、取り出したときに部分的に変色したところがあった。この失敗を取り戻すために再び電解したところ、いくら電流を流しても変色した部分の色が消えなかった。この部分を詳細に調べた結果、多孔性を失って電解液が染み込まない状態となることがわかった。これは前々からわれわれが欲求して満たし得なかった多孔性の滅失ということが偶然にも達成されていた」と実験ノートは語る。この失敗が、アルミニウムの酸化被膜の持つ欠点を一

気に解決する手掛かりとなった。「多孔性を百発百中、滅失させるためにはどうすればよいか。この問題を解決するために、新たに活発な研究を展開した結果、わざとシュウ酸を染み込ませた状態で、4から5気圧の水蒸気を作用させれば、その目的を的確に達成することを見いだした」のである。

宮田自身はこの思いもかけなかった発見を、『アルミニウム

年鑑・マグネシウム総覧』(金物時代社発行、昭和14年)の応用加工編で次のように書いている。「ある日、筆者は驚異な事実を目撃した。それを子細に調べると、ますます不思議である。この事実から推理して、アルミニウム酸化被膜の多孔性は、高圧水蒸気に曝すとなくなるのではないかと直感的暗示を受けた。電気絶縁物である酸化被膜は電気を通じ

てつくるため、酸化被膜には電気を通じる孔が開く。孔があれば被膜が厚くても防食効果はなくなる」。この多孔性の問題が解決への糸口となり、宮田は熱機関を専門としていた親友の山田嘉久を訪問、そのボイラーを使って確かめる実験を行った。「天はわれわれに幸して、直感の事実であることの確認を得て凱歌を上げることができた」。実験は見事成功し、その成果は国内外で高く評価された。

第3代所長・大河内正敏は、1928年(昭和3年)、静岡にアルミニウム陽極酸化被膜工場(図2)のパイロットプラントをつくる一方、アルミニウム関連企業に特許実施権を与えてアルマイトの普及促進を図った。1934年(昭和9年)には、初のアルマイト専業企業として「理研アルマイト工業(株)」を設立し、その需要増に備えた。そして、宮田

は着色、写真、エッチング、印刷、点溶接などの応用研究に成功し、アルマイトの飛躍的な発展に寄与した。実際に機械工具、容器、装飾品、建築物など広範な分野に、時代の寵児としてアルマイトが多大な利便を与えることになった。

今回見つかったアルマイト録音盤の音声は、別の記録媒体(CD)に記録され、当時収められた音を再生している。 R



図2 理研静岡工場(当時の絵はがきから)

第18回「独立行政法人理化学研究所と産業界との交流会」が開催される

「理化学研究所と親しむ会」が主催する「独立行政法人理化学研究所と産業界との交流会」が、2月16日、ホテルオークラで開催されました。「理化学研究所と親しむ会」は、理研と産業界の密接な交流を通じて理研の研究成果と産業界のニーズとを結び付けることを目的とし、毎年、講演会や懇親会などを開催しています。18回目の今回は、小口邦彦 理研と親しむ会会長の開会の辞、野依良治理事長のあいさつに続き、茅幸二所

長（和光研究所、中央研究所）が「和光研究所 中央研究所の目指すもの」、川瀬晃道ユニットリーダー（川瀬独立主幹



茅幸二所長

研究ユニット)が「明日の技術—テラヘルツ光」、森田先任研究員（中央研究所加速器基盤研究部）が「新発見の113番元素」と題して、それぞれ講演しました。その後の懇親会では、中山成彬 文部科学大臣らが出席し、お祝いの言葉が述べられました。会場には理研の最新の研究成果や理研ベンチャーを紹介する34の展示コーナーが設けられ、各コーナーでは熱心な質疑が交わされていました。参加者は約360名。

受賞のお知らせ（2004年9月～11月）

受賞者	受賞名	受賞業績	受賞日
DRI/大森素形材工学研究室：浅見宗明	2004年度精密工学会秋季大会学術講演会ベストプレゼンテーション賞	講演「テーブルトップ超精密4軸加工機の開発 第11報：小径砥石におけるELIDⅢでの研削液濃度変化による加工面評価」	2004.9
DRI/生体力学シミュレーション特別研究ユニット：長野明紀	日本バイオメカニクス学会学会賞	2002-2003年に報告した一連の研究成果	2004.9
CDB/幹細胞研究グループ：森山麻里子	ヨーロッパ色素細胞学会 Prize of the Best Poster	ポスター発表「Neural Crest由来のメラノサイトにおけるHes1の役割について」	2004.9
BSI/脳数理研究チーム：濱口航介	日本神経回路学会 奨励賞	講演「局所性を持つ同期発火連鎖の解析」	2004.9
BSI/脳数理研究チーム：宮脇陽一	日本神経回路学会 奨励賞	論文「経頭蓋磁気刺激の神経メカニズム—ネットワークか単一神経細胞か？」	2004.9
DRI/土肥高分子化学研究室：土肥義治	財団法人服部報公会 報公賞	生分解性高分子の生合成と材料設計に関する研究	2004.10
SRC/心筋梗塞関連遺伝子研究チーム：田中敬博	日本人類遺伝学会 奨励賞	体系的ゲノム解析による心筋梗塞関連遺伝子単離とその機能解析	2004.10
DRI/吉田植物機能研究室：仲下英雄	植物化学調節学会 奨励賞	植物免疫機構における植物ホルモンの役割とその制御に関する研究	2004.10
DRI/吉田植物機能研究室：浅見忠男	植物化学調節学会賞	植物ホルモン生合成阻害剤の戦略的創製研究	2004.10
PSC/発芽生理機構研究チーム：兼目裕充	植物化学調節学会第39回大会ポスター賞	ポスター発表「ジベレリン生合成中間体ent-カウレンの気相への放出」	2004.10
RCAI：谷口克	紫綬褒章	免疫発生学の発展に貢献	2004.11
FRS/運動系システム制御理論研究チーム：金丙鎬	Best Presentation Award (IECON'04)	講演「A Model of Soft Contact-Based Manipulation Systems and Its Application to Writing Tasks」	2004.11
FRS/局所時空間機能研究チーム：生方俊	Poster Award for Young Researcher (Korea-Japan Joint Forum 2004 (KJF2004) Organic Materials for Electronics and Photonics)	ポスター発表「Wavelength Programmable Organic Distributed Feedback Laser Using a Photoinduced Surface Relief Grating」	2004.11
播磨研究所/北村X線超放射研究室：北村英男	兵庫県科学賞	優れた挿入光源の開発を通じてのSPRING-8における研究に対する貢献、及び放射光利用分野で新たな装置の開発に取り組むなどの科学技術の向上と産業界の発展への尽力	2004.11
SRC：豊島久真男	大阪市市民表彰	これまでのウイルスがん遺伝子研究での成果、及び医学の振興と発展への貢献	2004.11
RCAI/免疫系構築研究チーム：長谷耕二	Grand Excellence Award (The 2nd Pfizer Science and Research Symposium)	論文「Gene expression profiling of follicle-associated epithelium and M cells based on cDNA microarray analysis」(腸管関連免疫組織に接する腸管上皮細胞に特異的に発現する遺伝子群の解析)	2004.11
GSC/タンパク質構造・機能研究グループ：西山裕介	第43回NMR討論会優秀若手ポスター賞	発表「固体NMRにおける位相強度変調recouplingによるスピン相互作用の選択的recoupling法」	2004.11
BSI/発生発達研究グループ：御子柴克彦	2004年度 武田医学賞	脳神経系の発生・分化機構の研究	2004.11
DRI/工藤環境分子生物学研究室：野田悟子	日本微生物生態学会第20回大会優秀発表賞	ポスター発表「シロアリ腸内原生動物とその共生CFBグループ細菌の系統・進化」	2004.11
DRI/田原分子分光研究室：田原太平	日本IBM科学賞	新しい時間分解分光法の開発と凝縮相超高速分子現象の解明	2004.11
CDB：竹市雅俊	L'Ordre des Palmes Académiques 'Officier' (フランス教育功労章・オフィシエ)	日仏の学術交流への貢献	2004.11
CDB/システムバイオロジー研究チーム：上田泰己	日本イノベーター大賞 優秀賞	不眠症やうつ病などの現代病の解決につながる「体内時計」測定方法としての、「分子時刻法」の開発	2004.11

DRI：中央研究所、CDB：発生・再生科学総合研究センター、BSI：脳科学総合研究センター、SRC：遺伝子多型研究センター、PSC：植物科学研究センター、RCAI：免疫・アレルギー科学総合研究センター、FRS：フロンティア研究システム、GSC：ゲノム科学総合研究センター ※受賞者の所属は受賞当時のものです。

のど元過ぎれば熱さ忘れて

侯賀宣子

MATAGA Nobuko

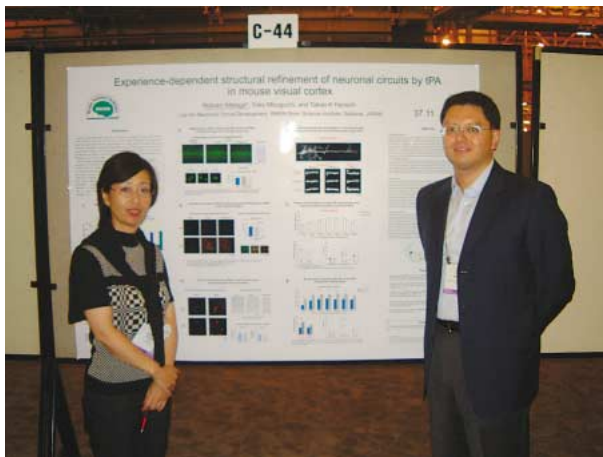
脳科学総合研究センター 臨界期機構研究グループ 専門職研究員

昨年暮れに、研究成果「大脳のネットワークを再構成する分子を同定」を記者発表させていただく機会に恵まれました。その分子とは、血液凝固・線溶系で知られるプラスミノゲンアクチベーター (tPA) というタンパク分解酵素です。数年前に「歯茎から血が出るのはプラスミンが

……」というテレビコマーシャルがあったのをご存じですか？ そこで悪役にされていたプラスミンは、tPAが基質を分解してできた産物です。tPAは血栓を溶かす生体内分子でもあり、その産物であるプラスミンにも納豆キナーゼのように血液をさらさらにする働きがあります。

今回、幼児期の環境に応じて脳内で形の変化が起こり、そこにはtPAが必要であることが分かりました。面白いのは、この現象は視覚情報を処理する大脳では、わがグループ名である「臨界期」にしか起こらなかったことです。機能の変化(可塑性)が盛んなこの時期に、細胞の興奮と抑制のバランスが崩れてtPA活性が低下すると、機能ばかりか形の変化も起こらない。すなわち、環境に応じた脳(感覚系)の正常な発達にもtPAが大切だということが分かりました。

話は変わりますが、この研究成果発表に至るまでにドキドキ、ワクワクしたことを少し披露します。われわれ研究者は見いだした成果を迅速に、かつ正確に報告する義務があります。そこで、学会報告や論文発表をするわけですが、いつ、どの雑誌にどこまでの成果を投稿するかを決めるのが肝心です。恥ずかしながら、今回の成果の一部は、最初皆さまご存じの『Nature』に投稿しました。その1週間後に「何も驚かないよ」というコメントとともに、投稿論文は戻ってきました。最初のドキドキは、幸か不幸かたった1週間で終わったわけです。それから、追加実験をしながら『Neuron』



北米神経科学会にて。Henschグループディレクター(右)と著者。

に再投稿。そして、同時に北米の学会にも登録しました。学会発表までに論文が受理されるかな、とまたドキドキです。今度のドキドキは期間が長く、ボス(Takao K. Henschグループディレクター)と顔を合わせると「論文まだ戻ってきませんね～」が合言葉になりました。

実は、私が神経可塑性の研究を始めてから早くも10年以上が過ぎていますが、開始当初、誰も注目していないユニークな分子に注目したいなと思いました。私は左利きであることや、女子高で理数系の授業を数人で受けた後、男子が多い大学へ進学したことなどの経験がものをいい、number oneよりonly oneが好きなのです。tPAの脳内での機能を研究している人は今もわずかなのですが、神経可塑性の特に形の変化については現在“ホットな研究”の一つであり、毎週インパクトのある論文が国際的な学術誌に掲載されます。そこで、新刊を開くたびにドキドキ感は倍増です。幸い投稿論文は順調に受理され、その直後にサンディエゴで開催された学会ではワクワクしながら、のどが枯れるまでポスターの前で結果を、隠さず披露することができました。このたった数時間の楽しい時間を過ごすことで、苦しかった数カ月のデータ解析の日々を忘れる気持ちにもなれました。

かつて友人から「人生って苦しいものだと思う？ それとも楽しい？」というメールをもらったことがあります。目の前にある山を「苦しい」と思いながら必死で乗り越えると、きれいな景色、おいしい湧き水、そして魅力的だけれども険しい山がまた見えてくる。そしてチャレンジしたくなる。私はのど元過ぎれば熱さ忘れるタイプなのですが、皆さまはいかがでしょう？

R

理研ニュース

5

No.287
May 2005

発行日

平成17年5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

ご意見ご感想をお寄せください。

koho@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。

<http://www.riken.jp>

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。