

RIKEN NEWS

No.337
July
2009

7



独立行政法人
理化学研究所

2 研究最前線

“ERAI”がもたらした 小胞体ストレスの新展開

6 研究最前線

大脳皮質の進化を 視床から探る

10 SPOT NEWS

- ・“葛藤”の脳内処理メカニズムの解明へ
脳内タンパク質「X11L」が関与
- ・生殖細胞のもと、試験管内での作製に成功
- ・アルコール性肝障害における
肝細胞死の新しい経路を発見
- ・多層状単結晶で世界初の
2次元ゼロギャップ電気伝導体

13 FACE

超精密加工の革新に挑むテクニカルスタッフ

14 記念史料室から

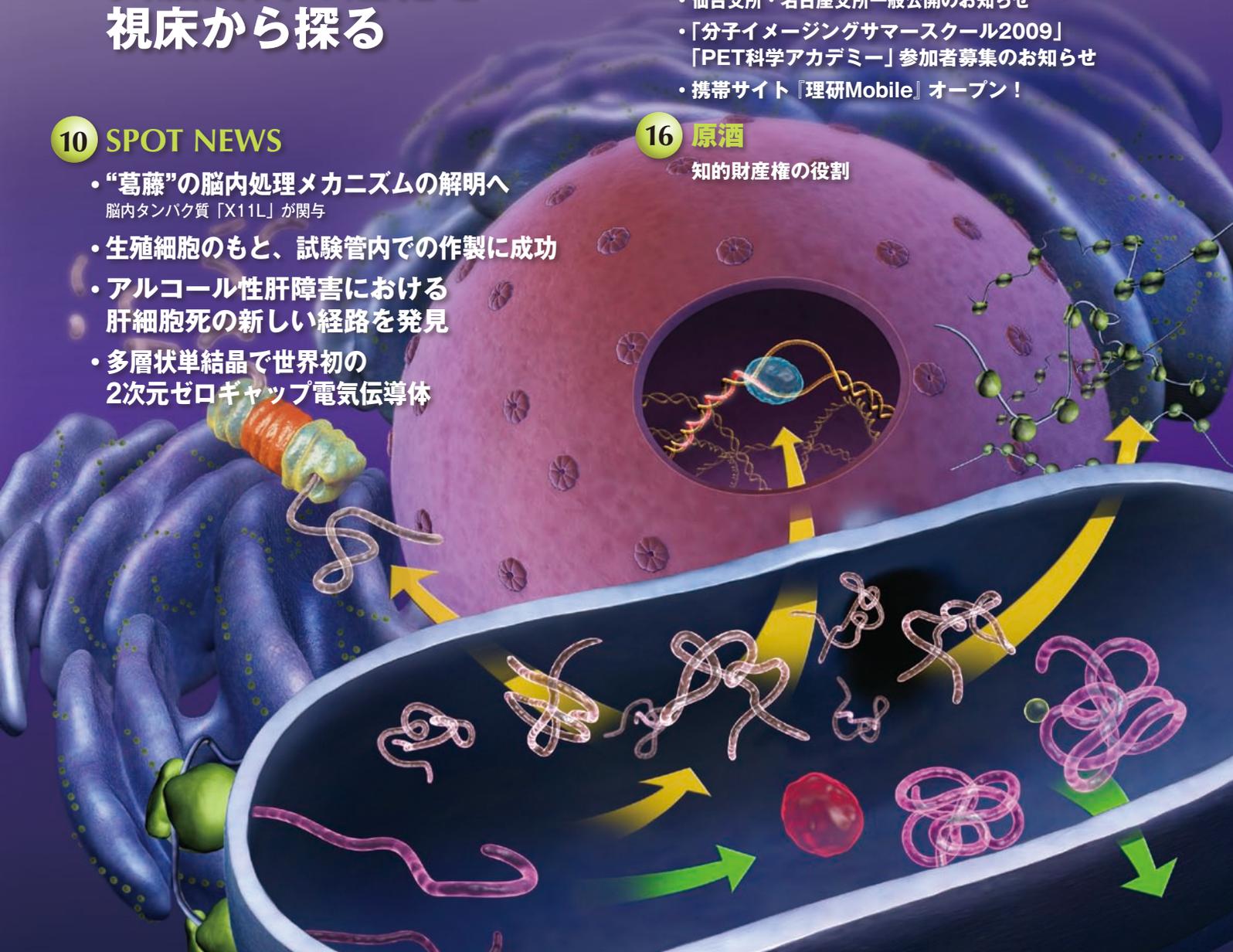
大多喜町訪問記
大河内正敏の足跡をたどる

15 TOPICS

- ・新研究室主宰者の紹介
- ・仙台支所・名古屋支所一般公開のお知らせ
- ・「分子イメージングサマースクール2009」
「PET科学アカデミー」参加者募集のお知らせ
- ・携帯サイト「理研Mobile」オープン！

16 原酒

知的財産権の役割

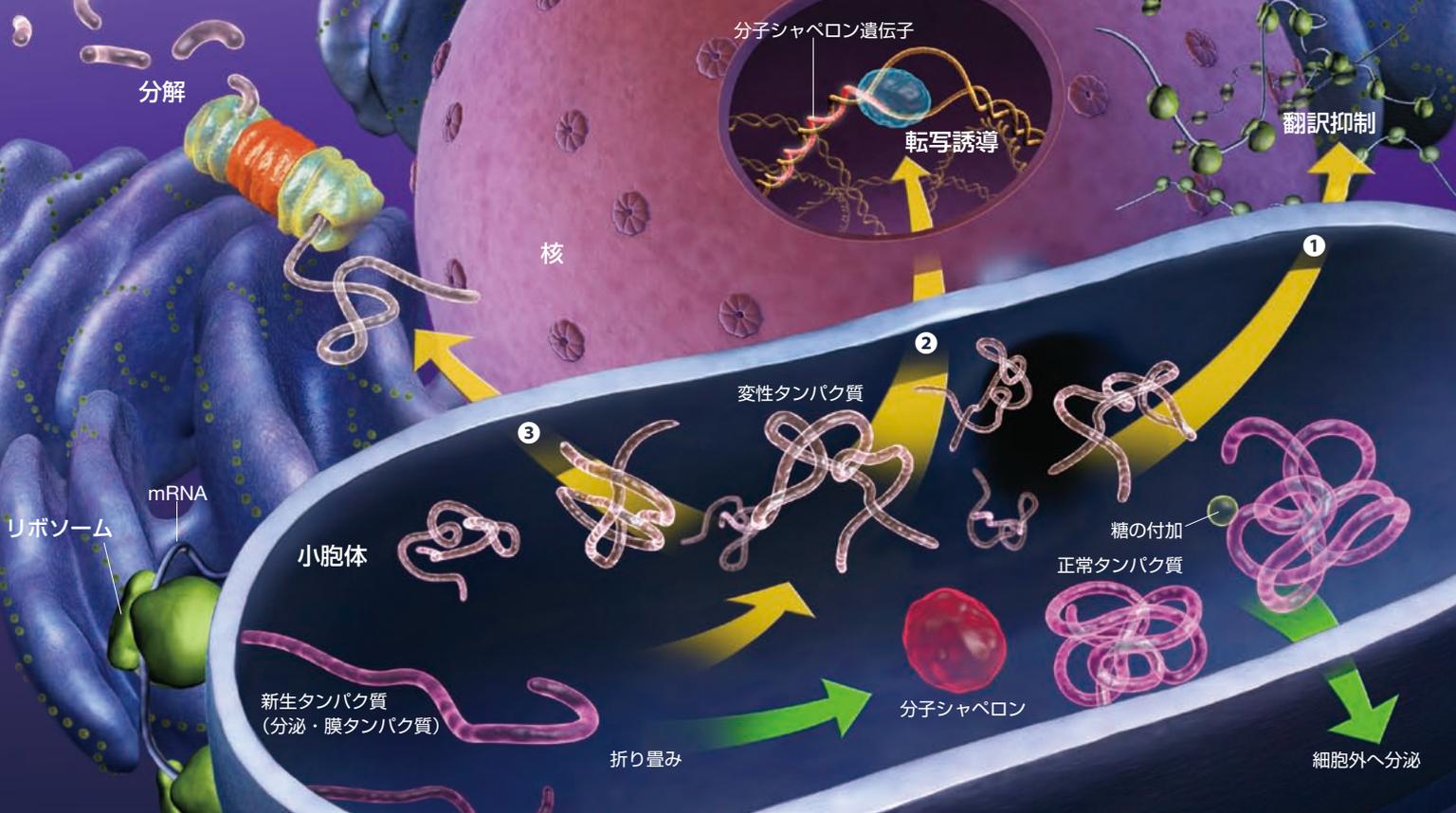


“ERAI”がもたらした 小胞体ストレスの新展開

小胞体は核、ゴルジ体などと同じ細胞小器官の一つで“分泌タンパク質と膜タンパク質の加工工場”と呼ばれている。小胞体の中に異常なタンパク質が蓄積すると、機能障害を起こす。これが“小胞体ストレス”だ。小胞体ストレスが解消されないと細胞は死んでしまう。小胞体ストレスは、いつ、どこで発生するのか。細胞はどのように小胞体ストレスを回避するのか。これらの謎に挑むため、岩脇隆夫 独立主幹研究員は、小胞体ストレスの可視化システムを世界で初めて開発し、このシステムを駆使して研究を進めている。最近では、アルツハイマー病や糖尿病、がんなど、さまざまな疾患の発症に小胞体ストレスが関連していることが次々と分かってきた。小胞体ストレスの研究は、これら疾患の治療薬の開発にもつながると期待されている。

小胞体の働きとストレス応答

小胞体では、分泌タンパク質や膜タンパク質の折り畳みや糖の付加が行われる（緑色矢印）。正しく折り畳まれなかった変性タンパク質や、折り畳み途中のタンパク質が蓄積すると、小胞体の機能が低下し、“小胞体ストレス”と呼ばれる状態が発生する。すると、① mRNAの翻訳を抑制して運び込まれるタンパク質を減らす、② タンパク質の折り畳みを助ける“分子シャペロン”の遺伝子の転写を誘導して折り畳みを促進する、③ 変性タンパク質を小胞体の外に捨てて分解する、といったストレス応答が起きる。



細胞だけを見ていては分からないこともある。
生き物のことは生き物に聞く。
それが、私のやり方です。

岩脇隆夫

基幹研究所 岩脇独立主幹研究ユニット
独立主幹研究員



いわわき・たかお。1969年、大阪府生まれ。バイオサイエンス博士。奈良教育大学教育学部特別理科生物教員養成課程卒業。奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科博士課程修了。大阪府立門真南高等学校非常勤講師、理研脳科学総合研究センター特別研究員、奈良先端科学技術大学院大学遺伝子教育研究センター博士研究員などを経て、2005年より現職。2007年10月から科学技術振興機構さきがけ研究員（兼任）。

■ 小胞体はタンパク質の加工工場

“ERAI”——これが、岩脇隆夫独立主幹研究員が開発した小胞体ストレスを可視化するシステムの名前だ。「“えらい”と読んでください」と岩脇独立主幹研究員。「名前は、とても重要です。インパクトがあると、皆さんに興味を持っていただけますからね」

ERAIとは、いったいどのようなシステムなのか。名前の通り“偉い”のだろうか。

細胞の中を電子顕微鏡で見ると、核の周りにいくつも重なった袋状の小器官がある。それが小胞体だ。小胞体の機能は、①分泌タンパク質と膜タンパク質の合成・修飾・輸送と品質管理、②脂質の合成・恒常性の維持、③カルシウムイオンの貯蔵、の三つだ。岩脇独立主幹研究員が注目しているのは、①である。

ここで、タンパク質が作られるプロセスを簡単に紹介しよう。核の中にはDNAがあり、その一部が遺伝子で、いつ、どこで、どんなタンパク質をつくるかという情報が書かれている。まず、遺伝子部分の四つの塩基（アデニン、チミン、グアニン、シトシン）の配列がRNAに転写される。その後、RNAのうちイントロンと呼ばれる不要な部分が切り取られ、メッセンジャーRNA（mRNA）となって核の外に運び出される。mRNAの塩基配列はリボソームという細胞小器官でアミノ酸に翻訳され、タンパク質が合成される。しかし、その状態のタンパク質は、アミノ酸が数珠状に連なっているだけで、正しく機能しない。消化酵素やホルモン、抗体など分泌タンパク質と膜タンパク質は、その状態のまま小胞体に運ばれていく。小胞体の中では、数珠状のアミノ酸が折り畳まれ、糖が付けられたりする。正しく折り畳まれたタンパク質は、小胞体から出て、それぞれ決まった場所へ運ばれていく（2ページの図）。

「小胞体は、アミノ酸が数珠状に連なっただけの“原材料”を、正しく折り畳まれた“製品”にする、タンパク質の加工工場のような役割を担っているのです」と岩脇独立主幹研究員。「工場では“不良品”ができることがあります。正しく折り畳まれていないタンパク質がたまってくると、機能が低下します。そのような状態を“小胞体ストレス”と呼び

ます。私は、この小胞体ストレスの発生と回避のメカニズムを明らかにすることを目指しています」

小胞体ストレスが続くと、細胞は死んでしまう。そのため、細胞には小胞体ストレスを回避する仕組み、“ストレス応答”が備わっている（2ページの図）。「工場では、不良品が多くなったら製造ラインを止めるでしょう。小胞体も同じで、mRNAの翻訳を抑制する信号を出し、新しい材料が運ばれてこないようにします。これが一つ目のストレス応答です（①）。たまったタンパク質を処理できるように、折り畳む“人手”を増やすのも有効です。これはUPR（unfolding protein respons）と呼ばれる二つ目のストレス応答で、私が最も注目している働きです（②）。ほかに、不良品を小胞体の外に捨てて分解してしまうストレス応答もあります（③）」

■ 世界初、小胞体ストレスの可視化に成功

大学院で小胞体ストレスの研究を始めた岩脇独立主幹研究員は、一つの疑問を抱くようになる。哺乳類のUPRには三つの経路があり、それぞれにPERK、ATF6、IRE1という分子がかかわっている。いずれも小胞体の膜に存在し、変性タンパク質の蓄積を感知して、タンパク質の折り畳みを助ける“分子シャペロン”の遺伝子の転写を誘導する。しかし、酵母ではIRE1経路しかないにもかかわらず、そのIRE1がなくなっても、普通の状態では正常に成長することが知られていた。「小胞体ストレス応答は、生物が生きていく上で不可欠なものなのだろうか」

その疑問が解けたのは2000年。マウスにはIRE1 α と β

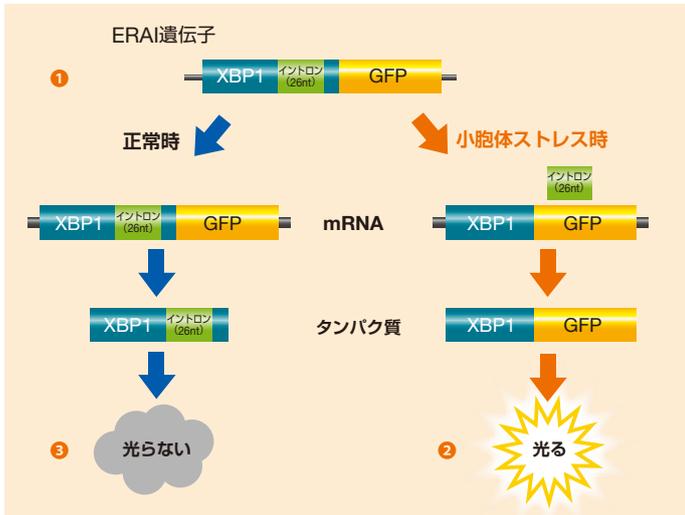


図1 ERAIシステム

XBP1遺伝子と蛍光タンパク質GFPの遺伝子を融合させたERAI遺伝子をつくる(1)。ERAI遺伝子を導入した細胞は、小胞体ストレスが発生すると、IRE1が働いてXBP1のイントロンが切り取られ、XBP1とGFPがつながったタンパク質がつくられて光る(2)。小胞体ストレスがない場合は、XBP1は不活性化ままで、光らない(3)。GFPの代わりに、発光酵素ルシフェラーゼを融合したものが、ERAI-LUCシステムである。

の2種類があり、IRE1αがないと胎児のときに死ぬことが分かった。小胞体ストレス応答は、少なくとも哺乳類の生存に不可欠だったのだ。同じころ、アルツハイマー病と小胞体ストレスが関連しているという論文が発表された。さらに、パーキンソン病、そううつ病、糖尿病、動脈硬化症、リウマチ、ウイルス感染、がんなどの疾患も、小胞体ストレスと関連していることが次々と分かってきた。「酵母や培養細胞では見えないこともある。このときから“小胞体ストレスは、動物を使って個体レベルで研究しなければならない”と考えるようになりました」

「小胞体ストレスは、いつ、どこで生じるのか。まずは、それを明らかにすることを目指しました」と岩脇独立主幹研究員。小胞体ストレスの発生を調べる方法としては、分子シャペロンの発現量を測るのが一般的だった。しかし、細胞をすりつぶして測るので、どこでストレスが起きているかを知ることができない。岩脇独立主幹研究員は、小胞体ストレスを可視化できるシステムの開発に着手した。そして、ある学会で、「IRE1がストレスを感知すると、XBP1遺伝子のイントロンが切り取られ、分子シャペロンの転写因子として働く」という話を聞いた。「これは使える、とひらめきました。XBP1遺伝子とGFP(緑色蛍光タンパク質)の遺伝子を融合させたERAI遺伝子をつくります。ERAI遺伝子を導入した動物の細胞は、小胞体ストレスを受けると、IRE1が働いてXBP1のイントロンが切り取られ、XBP1タンパク質とGFPがつながったタンパク質ができて光る、という仕組みです。小胞体ストレスがないとIRE1は働かずXBP1は活性化しないので、光りません。これが、“ERAI(ER

stress Activated Indicator) システム”です(図1)」

ERAI遺伝子を導入したERAIマウスをつくり、腎臓での小胞体ストレスを調べた結果が、図2だ。「生理食塩水を投与しても腎臓は光りませんが、小胞体ストレスを引き起こすツニカマイシンという薬剤を投与すると腎臓が緑色に光ります。私たちは、小胞体ストレスの可視化に世界で初めて成功したのです」

もう一つ大発見があった。生理食塩水を投与したマウスで、^{すい}臓が光っていたのだ。「膵臓ではインスリンなど多くの分泌タンパク質がつくられています。常にオーバーワーク状態の膵臓では小胞体ストレスが起きているのではないかと考えられてはいました。ERAIは、膵臓で常に小胞体ストレスが起きていることを、はっきり示したのです。膵臓での光り方が強くなるのは生後18日目くらいからでした。マウスではそのころから離乳が始まります。固形物を食べるようになり、消化酵素やインスリンの分泌が変化し、ストレスのかかり方が変わるのかもしれない」

この成果をまとめた論文が『Nature Medicine』(2003年12月14日号)に掲載されると、ERAI遺伝子やERAIマウスを分けてほしいという依頼が数多く寄せられた。疾患と小胞体ストレスの関係を調べたい研究者にとって、ERAIは有力な研究ツールなのだ。「でも私にとってERAIは、その時点ではまだ完全な成功とはいえませんでした」。岩脇独立主幹研究員はERAIに新たな課題を感じていた。

■ 小胞体ストレスは胎盤でも起きていた

IRE1αがないと胎児のときに死んでしまう。これは、胎児のどこかで小胞体ストレスが発生していること、正常なマウスではIRE1αが働いてストレスを回避していることを意味している。ERAIシステムで胎児を観察すれば小胞体ストレスが見えるに違いない——岩脇独立主幹研究員は、そう期待していた。しかし、胎児は光らなかった。「感度が足りないからだと考えました。そこで、GFPではなくルシフェラーゼという発光酵素の遺伝子をXBP1と融合させた“ERAI-LUC”システムをつくりました」

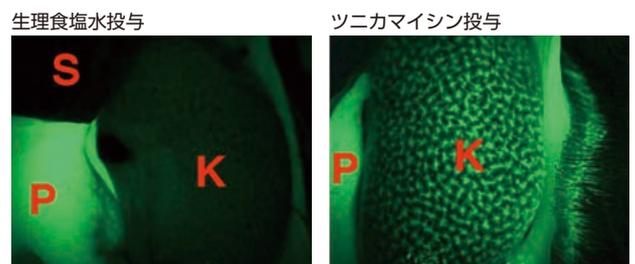
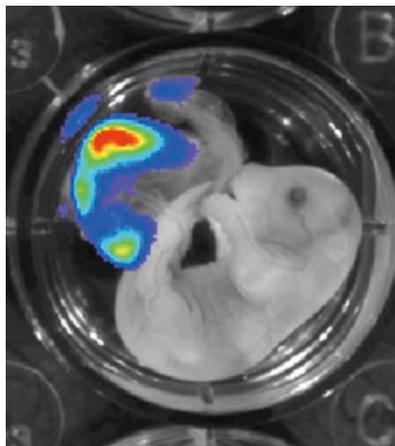


図2 ERAIマウスにおける小胞体ストレスの可視化

生理食塩水を投与しても腎臓(K)は光っていない。小胞体ストレスを引き起こす薬剤、ツニカマイシンを投与すると腎臓(K)が緑色に光り、小胞体ストレスが起きていることが分かる。膵臓(P)は常に小胞体ストレスが起きていることも明らかになった。Sは膵臓。

図3 ERAI-LUCマウスの胎児と胎盤における小胞体ストレスの可視化
XBP1とルシフェラーゼの融合タンパク質がつけられ、発光を引き起こしている場所を色で示している。赤ほど強い。胎盤で小胞体ストレスが発生していることが分かる。



GFPは光を当てることで蛍光を発するため、内臓を調べるには開腹して光を当てる必要がある。一方、ルシフェラーゼは、ルシフェリンという発光タンパク質を酸化して発光を引き起こす。GFPのように光を当てる必要はなく、直前にルシフェリンを投与し、専用の装置を使うことで、個体を傷付けずに高感度で観察できるという利点がある。

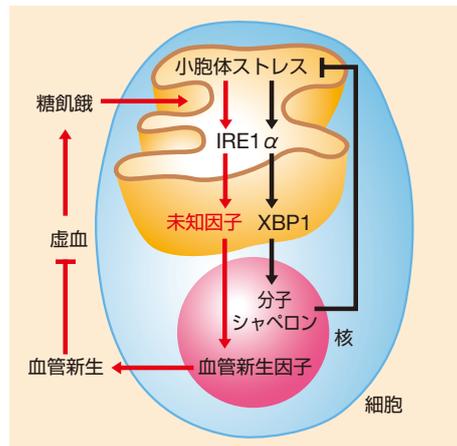
ERAI-LUCマウスをつくり、胎児の小胞体ストレスを調べた結果が図3だ。「小胞体ストレスは胎児の肝臓で起きているという説が有力でしたが、そうではありませんでした。小胞体ストレスは、胎盤で起きていたのです。胎盤というだけでも驚きでしたが、この結果は、小胞体ストレス応答には新しい経路があることを示していたのです」

小胞体ストレスが起きるのは、胎盤の中でも迷路部と呼ばれるところだと考えられている。そこは母親の血管と胎児の血管が迷路のように張り巡らされ、栄養と排せつ物、酸素と二酸化炭素などの交換が行われている。ところが、IRE1 α が働かないマウスでは、迷路部の血管が少なく、物質交換がうまくできないことも分かった。タンパク質は小胞体の中で折り畳まれ、最後に糖が付いて完成する。しかし、物質交換が滞って糖が不足した結果、完成前のタンパク質が蓄積し小胞体ストレスが発生した、と岩脇独立主幹研究員は考えている。「糖が不足している場合、いくら分子シャペロンの発現を誘導しても、小胞体ストレスは解消されません。新しい血管が作られて糖が供給される必要があります。これまで知られていた小胞体ストレス応答は、1個の細胞の中で完結していました。しかし、細胞の枠を超えて外の環境に働き掛けることで、小胞体ストレスを解消する経路もあったのです(図4)。これは、個体を使ったからこそ得られた成果です」

岩脇独立主幹研究員が次に目指すのは、小胞体ストレスと関連する疾患の治療法の開発だ。「ERAI-LUCマウスと疾患モデルマウスを交配すれば、その疾患ではいつ、どこで小胞体ストレスが発生しているかを知ることができます。それは、治療のターゲットの重要なヒントになります。ま

図4 IRE1のシグナル伝達経路

これまで知られていたIRE1経路の小胞体ストレス応答(黒)は、XBP1を介して働き、細胞の中で閉じていた。ERAI-LUCシステムとIRE1 α およびXBP1ノックアウトマウスを用いた研究から、IRE1 α がXBP1とは別の分子を介し、細胞の枠を超えて働く小胞体ストレス応答もあることが分かってきた(赤)。



た、小胞体ストレス応答のメカニズムが明らかになれば、ストレス応答の強さを調整できるようになるでしょう」

ERAI-LUCシステムの改良を進め、小胞体ストレスが起きているときだけ光り、また特定の部位だけでERAI遺伝子を発現させることもできるようになった。岩脇独立主幹研究員は、「ERAI-LUCシステムは完成の域に達していません」と自信に満ちた表情を見せる。しかし、遺伝子組み換えが必要なERAI-LUCシステムは、ヒトには使えない。「疾患の治療薬開発を目指すためにも、ヒトの小胞体ストレスを可視化する技術の開発は、今後の課題です」

■ きっかけは利根川センター長のノーベル賞受賞

「高校では文系だったんです」と、岩脇独立主幹研究員。陸上部の練習に明け暮れ、体育の教師になろうと考えていた。人生が大きく変わったのは高校3年生、1987年のこと。「利根川進先生(現 理研脳科学総合研究センター長)がノーベル生理学・医学賞を受賞され、その研究内容について生物の先生が熱く語ってくれたのです。生命現象というあいまいなものを物理や化学の法則で解き明かすことができる。その考え方は新鮮で面白く、大きな衝撃を受けました。それで、自分もそういう研究をしたいと思うようになりました」。しかし、すでに11月。理系に転向できるわけもなく、予定していた大学を受験して経済学部に進学した。だが、やりたいことを見いだせないまま2年で中退。生物学を学べる大学に入り直し、現在に至る。

岩脇独立主幹研究ユニットは5年目を迎え、今年が最終年度だ。「当初の目標はある程度達成できましたが、新たな疑問も出てきました。研究にゴールはありません」

(取材・執筆：鈴木志乃／フォトンクリエイト)

関連情報

- 2003年12月15日プレスリリース「小胞体ストレスシグナルをマウスで可視化」
- 特願2002-248946「生体刺激存在下でのmRNAのフレームシフトを利用した蛋白質の発現方法」

大脳皮質の進化を 視床から探る

ヒトと動物の違いは何か。例えば、アニメやテレビコマーシャルのようにマウスやイヌがヒトの言葉話すことは、現実にはあり得ない。それは、口や声帯の形が違うだけでなく、マウスやイヌの大脳皮質に、複雑な言語を操るための言語野という領域がないからだ。

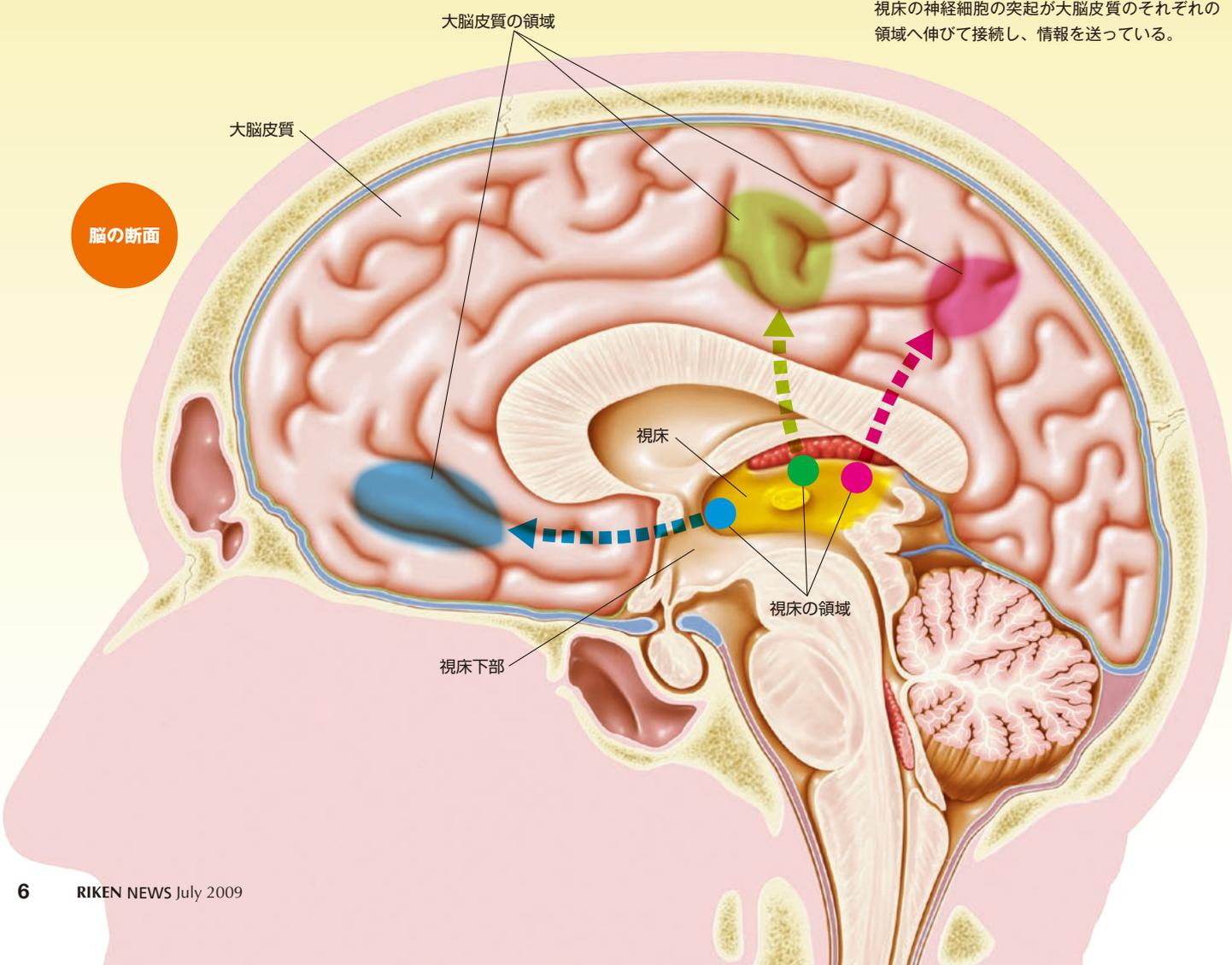
「進化の過程で、どのようにしてヒトの大脳皮質に言語野などの新しい領域ができたのか。それを知りたいのです」

そう語る下郡智美ユニットリーダーたちは、大脳皮質に情報を送る“視床”の研究から、新しい領域がつけられる仕組みやヒトの脳にしかない機能を解明しようとしている。

この研究は将来、脳の発生過程に原因があると考えられている、自閉症などの病因解明や治療法の開発へ貢献すると期待されている。

**大脳皮質の各領域と接続し、
情報を送る視床の領域（模式図）**

視床には扱う情報ごとの領域があり、そこから視床の神経細胞の突起が大脳皮質のそれぞれの領域へ伸びて接続し、情報を送っている。



脳の断面

マウスの脳に言語野を加えることはできるのか？

技術的には難しいと思いますが
それを可能にする仕組みを
探していこうと思います。

下郡智美

脳科学総合研究センター 回路機能メカニズムコア
下郡研究ユニット ユニットリーダー



しもごおり・ともみ。1970年、千葉県生まれ。Ph.D. 1998年、千葉大学大学院薬学研究科修了。シカゴ大学ポスドクトラルフェローを経て、2004年より現職。専門は神経発生。

■ つまらない論文ばかりだった

ヒトの脳の表面を覆う大脳皮質には、たくさんのシワが刻まれている。「それを伸ばして広げると、新聞紙1枚ほどの大きさになります」と下郡智美ユニットリーダー（UL）。「新聞に例えると経済面や社会面、天気欄のように、大脳皮質には扱う情報の種類ごとにそれぞれ異なる領域があります。マウスやイヌに比べて、ヒトの脳は大脳皮質が大きくなっただけでなく、いろいろな情報を扱う新しい領域がたくさんできました。こうしてヒトは高度な認知能力や言語能力を獲得したのです」

ただし、マウスやイヌ、ヒト、いずれの場合も、脳の発生のスタート段階は1層の細胞でできたチューブ状の神経管だ。その神経管が厚くなり、複雑な形に変化して脳が形成される。個体が誕生するころには、大脳皮質の領域も出来上がる。ヒトの大脳皮質が大きくたくさんの領域を持つのに対し、イヌやマウスの大脳皮質は小さく領域も少ないのは、それぞれの脳の発生過程に違いがあるからだ。

薬学部で、がんの研究などをしていた下郡ULが脳の発生の研究を始めたのは、1998年に米国のシカゴ大学にポスドクとして赴任してからだった。「マウスの胎児の脳ができていく様子はとてもきれいです。神経管はみるみるうちに厚くなって形を変え、細胞はそれぞれの場所に移動し、突起を伸ばしてほかの細胞と正しく接続していきます。そして脳として機能するようになります。なんて美しく不思議な現象なのだろうと思いました。ところが、当時発表されていた発生生物学の論文はノックアウトマウスを使ったものばかりで、どれも面白くありませんでした」

1990年代、発生生物学では特定の遺伝子を壊した（ノックアウト）マウスをつくり、正常なマウスと比較することで、発生過程でのその遺伝子の機能を調べる研究が盛んに行われていた。しかし当時のノックアウトマウス作製法では、発生のスタート段階から、すべての細胞で特定の遺伝子の機能が失われてしまうという問題があった。

例えば大脳皮質がつくられるとき、FGF8（線維芽細胞増殖因子）という分泌性の物質が重要な役割を果たしてい

る可能性が指摘された。しかし、FGF8をつくる遺伝子を発生のスタート段階で壊すと、大脳皮質が作られる前に胎児は死んでしまう。「FGF8は脳だけでなく体のいろいろな部位の発生に欠かせない重要な役割を果たしているからです。このため当時のノックアウトマウス作製法では、大脳皮質でFGF8がどのように働いているのか、調べることができませんでした」

■ 大脳皮質の領域をコントロール

「特定の時期、特定の部位だけで遺伝子の働きを操作する方法を開発すれば、もっと面白い研究ができると思いました」。下郡ULは、ニワトリの胎児に用いられていた“エレクトロポレーション”という遺伝子導入法に注目した。それは、胎児の特定部位に遺伝子を直接注入して、電気刺激を与えて細胞内に導入する方法だ。エレクトロポレーションを使うと、特定の時期に、特定の遺伝子だけを過剰に発現させたり、あるいは特定の遺伝子の働きを阻害する別の遺伝子を注入してその機能を抑えたりすることができる。「この方法をマウスに適用することを目指しました」

ニワトリの場合は、卵の殻の中で発生が進むので遺伝子導入などの胚操作をすることが比較的容易だが、マウスの場合は子宮の中で発生が進むので、その作業は難しい。麻酔をかけた母親マウスの腹から胎児を子宮ごと取り出して遺伝子を導入し、再び母体に戻す必要があるのだ。「電気刺激を与えるための電極を自分でつくったりして、試行錯誤の末、ようやくマウスでの遺伝子導入法を確立することができました」

下郡ULは、この遺伝子導入法を使ってマウスの大脳皮質でのFgf8の発現を操作し、領域のでき方がどのように変わ

るのかを調べた。その結果、*Fgf8*を過剰に発現させると、ひげからの触覚情報を扱う“バレルフィールド”と呼ばれる領域が本来の場所よりも後方へ移動し、その前方にできる運動野や前頭葉が拡張した。逆にFGF8の働きを阻害する遺伝子を導入すると、バレルフィールドは前方へ移動し、その後方にできる視覚野が拡張した。「FGF8は、大脳皮質になる部位の前方から分泌されます。すると、大脳皮質の前側はFGF8の濃度が濃く、後ろ側が薄くなります。その濃度の違いにより発現する遺伝子に違いが生じ、前方と後方でそれぞれ異なる領域ができると考えられます」

さらに下郡ULは、本来は発現しない大脳皮質の後方で*Fgf8*を発現させた。すると新たにもう一つのバレルフィールドができた。「FGF8の発現の仕方を変えることで、領域の位置や大きさなどを変えることができました。新聞でいえば、天気欄を大きくしたり、経済面を二つに増やすといったことができたのです。しかし、新しい領域をつくることはできませんでした」

■ 大脳皮質に情報を入力する“視床”に注目

ヒトへの進化の過程で、大脳皮質の新しい領域はどのようにしてできたのか。「大脳皮質に新しい領域ができたとしても、ほかの部分と接続しないと機能しません。例えば、視覚野には、目を通して外界から受け取った視覚情報の入力が必要です。視覚や聴覚、触覚、味覚など、嗅覚以外の外界からの感覚情報は“視床”に集まり、そこから大脳皮質へ送られます（6ページの図）。進化の過程で生息環境が変わり、視床から新しい情報が入ってくるようになったことで、大脳皮質に新しい領域ができるのかもしれないと考えました」

2004年、下郡ULは理研脳科学総合研究センターに研究ユニットを立ち上げ、視床の研究を本格的に開始した。「視床は脳の深部にあり調べにくいので、脳のほかの部位に比べて研究があまり進んでいません。研究者の数も極めて少ないのが現状です」

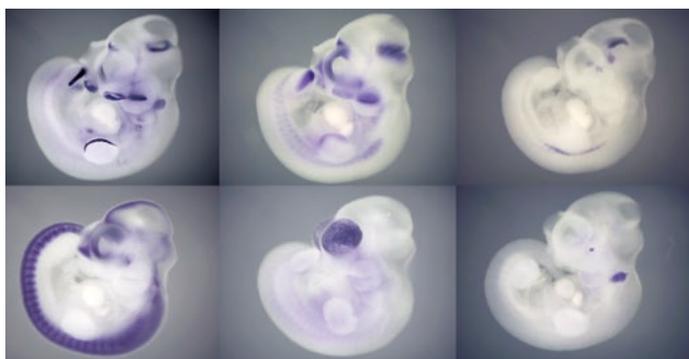


図1 受精から10日目のマウス胎児に発現している遺伝子
視床形成にかかわるさまざまな遺伝子を個別に染色して、その発現時期や部位を調べている。

視床も、扱う情報ごとに領域に分かれていて、その各領域から神経細胞の突起が大脳皮質のそれぞれの領域に伸びて接続し、情報を送っている。視床にある領域の大きさや数も、動物によって異なることが知られている。では、視床の新しい領域はどのようにしてできるのか。「その疑問に答えるにはまず、視床がどのように形成され、それぞれの領域がつくられるのかを調べる必要があります。発生の過程では、細胞は形や性質を変えたり大きく移動したりするので、その細胞が将来、どのような細胞になるかを推定しながら現象を追いかけていきます。そのためには目印が必要です」

その目印となるのが、視床で発現する遺伝子だ。下郡ULたちは、マウスの視床で発現している1000種類以上の遺伝子を見つけ出し、それらがいつ、どこで発現を始め、発現のパターンがどのように変化していくのかを調べた（図1）。「それぞれの領域だけで発現している遺伝子が分かれば、その遺伝子の発現を強めたり抑えたりすることで、接続先である大脳皮質の領域の形成がどのような影響を受けるのかを調べることができます」

例えば、高等動物の視床には、マウスなどのげっ歯類には存在しない“視床枕”と呼ばれる特有の領域がある。ヒトではその視床枕の一部が大きく発達しており、霊長類の大脳皮質にしかない前頭葉の領域“外側前頭前野”に接続している。従って、視床枕を形成するのに必要な遺伝子が分かれば、前頭葉の形成がどのような影響を受けるかを調べることができる。

■ 遺伝子の新しい使い方が脳を進化させた？

視床から大脳皮質の進化を探るには、さまざまな種類の動物で視床の形成過程を調べて比較する必要がある。下郡ULたちは現在、マウスの視床で見つけた遺伝子に対応する遺伝子が、ニワトリの視床でどのように発現しているかを調べている。哺乳類のマウスと鳥類のニワトリで遺伝子発現の違いを比較すれば、哺乳類の視床形成の特徴が見え

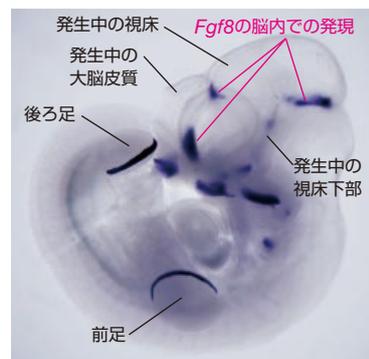


図2 マウス胎児の視床で発現している*Fgf8*

マウス胎児の視床で*Fgf8*の発現を増強しているレトロトランスポゾン、摂食や性行動、睡眠など本能的な行動をつかさどる視床下部でも*Fgf8*の発現を増強していることが分かった。「動物ごとに視床下部での*Fgf8*の発現の仕方が異なり、それが動物の行動の違いをもたらしているのかもしれない」と語る下郡ULたちは、視床下部で働く遺伝子も調べ始めている。

てくる。

下郡ULたちは、東京工業大学の岡田典弘教授たちとの共同研究で、マウスの視床ではFgf8が強く発現しているが、ニワトリの視床ではほとんど発現していないことを突き止めた。

マウスの視床でFgf8の発現を強めているのは、“レトロトランスポゾン”と呼ばれるDNAの断片だ。レトロトランスポゾンは自らのコピーをつくって、ゲノム(全遺伝情報)のほかの場所に入り込む性質がある。レトロトランスポゾンが遺伝子の発現を制御するスイッチ部分に入り込むと、その発現が増強されたり抑制されたりする場合がある。マウスではレトロトランスポゾンがFgf8の遺伝子のスイッチに入り込み、発生期の視床で発現が増強されているのだ(図2)。

近年、さまざまな動物でゲノム解読が進み、能力や形が大きく異なる動物間であっても、遺伝子の数やDNAを構成する化学物質、塩基の配列はとてもよく似ていることが分かってきた。では、何が動物間の能力や形の違いを生み出しているのか。それは、それぞれの遺伝子がいつ、どこで、どのくらい強く発現するかという遺伝子発現の違い、つまり遺伝子の使い方によると考えられ始めている。その遺伝子の使い方の違いを生み出す要因の一つが、レトロトランスポゾンだ。哺乳類のゲノムにはたくさんのレトロトランスポゾンがある。ヒトゲノムでは、その4割をレトロトランスポゾンが占めている。哺乳類の脳の進化にはレトロトランスポゾンが深くかかわっている可能性がある。

では、マウスの視床でレトロトランスポゾンによりFGF8の発現が増強されると、何が起きるのだろうか。下郡ULたちが遺伝子導入法によりFGF8の発現をさらに増強させたところ、視床内の領域が本来より後ろ側へ移動することが分かった。逆にFGF8の働きを抑制すると、領域が本来よりも前側へ移動した。FGF8は脳皮質と同様に視床でも領域形成に重要な役割を果たしているのだ。

一方、ニワトリの視床形成ではFGF8がほとんど発現していない。FGF8は、哺乳類と鳥類の脳の形成にどのような違いをもたらしているのだろうか。「それは、発生中のニワトリの視床にFGF8を注入することで探ることがができます。これから、その実験も進めたいと思います」

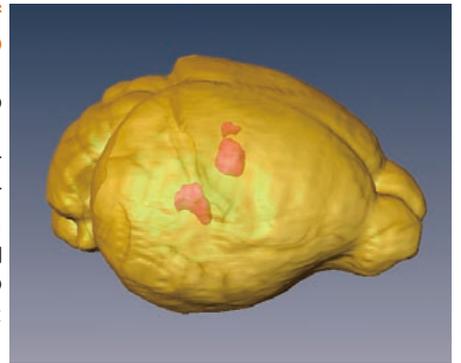
■ 視床での情報の仕分け機能が、 脳皮質の進化をもたらした？

下郡ULは、視床の形成過程を探るとともに、視床の未知の機能を解明することが重要だと指摘する。「進化の過程で、視床が情報を仕分けする能力を獲得していった可能性があります。それが脳皮質の進化をもたらしたのかもしれない」

例えば、視覚情報から物の輪郭や色、奥行きなどの情報

図3 視床の発生過程で 発現する遺伝子発現の データベース

マウスの胎児脳(黄色)の中で特定の遺伝子(ピンク)が、いつ、どこで発現しているかを立体画像で示す(画像は試作段階のもの)。「理研のような公的研究機関では、このデータベースのような研究基盤を築くことも重要な役割の一つです」



が視床で仕分けされ、脳皮質の異なる場所に送られるようになった。そのため脳皮質に新しい領域ができた可能性がある。「木の上で生活するようになった霊長類の中で、視床で奥行き情報を抽出して脳皮質へ送り、立体視を行う新しい領域を獲得したサルが現れたのかもしれない。そのようにして高度な立体視の能力を獲得したサルだけが木々の間をうまく動き回って果実を素早く見つけ出し、生存競争に勝ち残ったのでしょう」

■ 研究基盤をもとに研究ネットワークを広げる

下郡ULたちは米国ジョーンズ・ホプキンス大学との共同研究により、視床の形成過程で働く遺伝子が、いつ、どこで発現を始め、発現パターンがどのように変化していくのかを立体画像で示したデータベースを作成し、インターネット上に公開する準備を進めている(図3)。このような視床のデータベースは世界初だ。「理研に研究ユニットを立ち上げて5年になりますが、その間、私たちは主に視床を研究するための道具集めを行ってきました。“5年もかけてまだ道具集め?”と思われるかもしれませんが、脳という複雑なネットワークを解明するには、しっかりとした研究基盤が必須です。そしてその研究基盤をもとに、さまざまな分野の研究者と共同研究を進め、研究のネットワークを広げていく必要があります」

この研究基盤をもとに、視床から脳皮質の進化を探る研究が、これから本格的に始まる。その研究は将来、医療にも貢献すると期待されている。「例えば自閉症などは、脳の発生過程で、ヒトに特有な領域の形成や神経接続のエラーによって起きるのかもしれませんが、ヒトの脳にはどのような領域があり、どのように神経細胞が接続すれば正しく機能するのが分かれば、自閉症のような病気の原因解明や治療法の開発に役立つはず」

(取材・執筆：立山 晃／フォトンクリエイト)

関連情報

●2008年8月13日プレスリリース

「脳皮質へ情報を送る中継地点「視床」でも機能領域のパターンを変化」

“葛藤”の脳内処理メカニズムの解明へ 脳内タンパク質「X11L」が関与

2009年5月6日プレスリリース

——X11L-KOマウスの特徴は。

佐野：これまで、情動（ここでは感情の基礎となる比較的短期の生物学的反応と定義）の制御に異常を示すモデルマウスが数多く開発されてきましたが、それらの多くは、“不安が強く”“恐怖心も強く”“うつ様で”“社会行動も低下する”など、複数の異常が同時に起こるものでした。特定の情動だけに不全を引き起こすモデルマウスの開発は、感情を処理する脳のメカニズムを解明する上で非常に有用です。X11L-KOマウスは、これまでとはまったく異なる選択的でユニークな情動の異常を示します。

——どんな実験を行ったのですか。

佐野：X11L-KOマウスと野生型マウスを同数ずつ、一つのケージ内で飼育し、二つの方法で食餌制限を行いました。一つ目の方法は“通常より少ない量の餌の塊をマウスの数の半分の数しか与えない”量的制限、二つ目の方法は“通常は常時置いておく餌を1日90分間だけしか十分な量を与えない”時間的制限です。量的制限下では餌取り競争が起き、その結果、X11L-KOマウスの体重が野生型マウスより大きく減りました（**図A**）。一方、時間的制限下では餌取り競争は起きず、2種類とも同じように体重が減りました（**図B**）。X11L-KOマウスに身体能力や食欲の低下はありません。この実験結果はX11L-KOマウスが競争に負けやすくなっていることを示しています。

——ほかにどんな特徴があったのですか。

佐野：X11L-KOマウスは、侵入者に対する社会行動が低下していました。また、消極的な行動には不全を示さず、積極的な行動が選択的に低下していました。この特徴により、競争や社会的相互作用など葛藤が生まれる場面で、退却的な行動を選択しやすくなっていると考えています。

——X11Lの役割は。

佐野：遺伝学的手法を用いてX11Lの発現時期を制御する実験から、発達期におけるX11Lの発現が、大人での積極性や社会行動の獲得に重要であることを明らかにしました。ま

彼女と友達になりたい、だけど恥ずかしくて声を掛けづらい—— 私たちにとって“葛藤”はなじみの感情である。広辞苑では、「心の中に、それぞれ違った方向あるいは相反する方向の欲求や考えがあって、その選択に迷う状態」と記されている。しかし、葛藤を処理する脳のメカニズムはいまだ解明されていない。今回、理研脳科学総合研究センター 行動遺伝学技術開発チームは北海道大学と共同で、アダプタータンパク質※1「X11L」に着目し、このタンパク質をつくる遺伝子を欠損させたマウス（X11L-KOマウス）を作製し実験を行った。その結果、このマウスでは、葛藤下において消極性は変わらずに積極性だけが低下することが分かった。意欲や社会性を制御する脳機構の解明に新たな道筋を与えると期待されるこの成果について、佐野良威 研究員に聞いた。

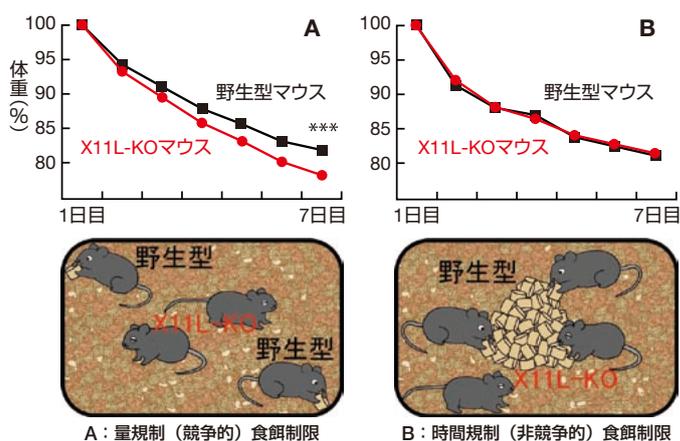


図 競争的、および非競争的食餌制限の結果

A：餌取り競争が生じる餌の量的制限により、X11L-KOマウスは同居する野生型マウスに比べて体重が大きく減少した。

B：餌取り競争が生じにくい時間的制限では、2種類のマウスは同じように体重が減少した。縦軸は自由摂食時の体重を100%として割合で表している。

た、X11L-KOマウスのいくつかの脳領域でモノアミン※2系の異常が観察されました。成長後の情動傾向が、発達期のモノアミン系の状態により決定されるとの報告もあり、X11Lがモノアミン回路の成熟機構に関与し、葛藤を処理する脳基盤の発達において重要な役割を果たしているのではないかと考えています。

——今後の期待は。

佐野：X11L-KOマウスで観察されるような情動の不全を示すモデルマウスは世界でも類例がなく、感情制御の脳のメカニズムの解明という難題に対し、新たな側面を示すと期待されます。また、自閉症や統合失調症における社会行動の低下や興味の喪失に対する治療戦略の探索につながることも期待できます。 **R**

※1アダプタータンパク質：シグナル分子同士の相互作用を仲介するタンパク質。

※2モノアミン：脳内で情報の伝達に使われている物質。ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどがある。

●本研究成果は、米国の科学雑誌『Journal of Neuroscience』（5月6日号）に掲載されたほか、日本経済新聞（5月8日）などに掲載された。

生殖細胞のもと、 試験管内での作製に成功

2009年5月1日プレスリリース

——生殖細胞について教えてください。

斎藤：卵子や精子、またそれらをつくり出す源となる始原生殖細胞などを“生殖細胞”といいます。生殖細胞は個々の細胞レベルで必ず起こる老化現象を能動的に食い止め、ゲノムの初期化を行い、幾世代にもわたって受け継がれてきたゲノム情報を維持します。また、卵子と精子が融合した際には、個体を形づくる発生プログラムが滞りなく進むように、生殖細胞自身の遺伝情報がプログラムされます。生殖細胞が作られる過程は、細胞の運命決定、ゲノム再編、増殖、性決定、減数分裂、成熟など、発生のさまざまな基盤現象を伴う非常に複雑なものです。全過程の分子基盤を正確に理解し再現するには、それぞれの過程を通じた緻密な研究が必要となります。

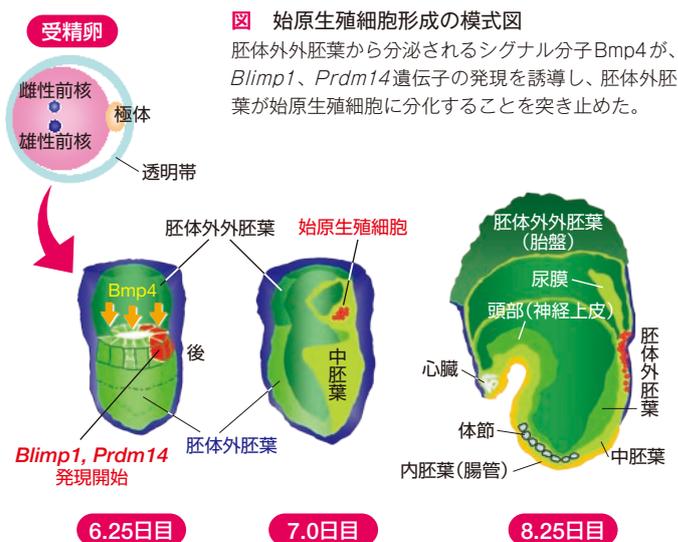
——胚体外胚葉とは何ですか。

斎藤：マウスでは、“胚体外胚葉”は発生6日目ごろの胚に形成されます（図）。この胚体外胚葉から、生殖細胞を含む体を構成するあらゆる細胞が形成されます。これまでの研究から、胚体外胚葉のパターン形成にかかわるシグナル分子のうち、Bmp4やBmp8bなどが始原生殖細胞への分化に必須であることが知られています。また、私たちは始原生殖細胞で特異的に発現し、重要な機能を果たす遺伝子「*Blimp1*」や「*Prdm14*」を発見してきました。今回、*Bmp4*や*Bmp8b*遺伝子を欠損させたマウスを使って、これらのシグナル分子が*Blimp1*や*Prdm14*の発現にどのように影響するかを調べました。

——どのような方法で調べたのですか。

斎藤：先ほど述べたマウスと、*Blimp1*や*Prdm14*の発現を蛍光タンパク質で観察できるようにしたマウスを交配させて、その胚を観察しました。さらに、胚体外胚葉を試験管内で培養し、Bmp4、Bmp8bなどのシグナル分子を加えて、*Blimp1*や*Prdm14*の発現が誘導されるかどうか検証しました。これらの実験の結果、Bmp4が直接、*Blimp1*や*Prdm14*の発現を誘導していることを突き止めました（図）。Bmp4を与えて培養すると、胚体外胚葉のほとんどに*Blimp1*と*Prdm14*が発現し、始原生殖細胞に分化しました。このように生殖細胞の分

ヒトを含む多細胞生物の細胞は、体細胞と生殖細胞に分けられる。体細胞は1代限りで死滅していくが、生殖細胞は新しい個体を形成し、世代を超えてゲノム情報を伝えていく特別な役割を持っている。生殖細胞の発生過程を理解し再現することは、生物学の大きなテーマである。今回、理研発生・再生科学総合研究センター 哺乳類生殖細胞研究チームは、マウスの胚体外胚葉を用いて、生殖細胞（始原生殖細胞）の誕生に関与するシグナル機構を解明。さらに、その原理に基づいて、試験管内で胚体外胚葉から高い効率・再現性で始原生殖細胞を誘導することに世界で初めて成功した。この成果について、斎藤通紀チームリーダーに聞いた。



化誘導に成功した例は、世界で初めてです。

——今後の展開は。

斎藤：分化誘導した始原生殖細胞を、変異により生殖細胞を持たない生後1週間のマウスの精巣に移植して経過観察したところ、精子に分化し、それら精子から生殖能力を持つ健全な子どもが生まれることも分かりました。

これまでES細胞やiPS細胞などの多能性幹細胞から生殖細胞を論理的に誘導することは困難でしたが、今回の成果は、ES細胞やiPS細胞を胚体外胚葉細胞に誘導できれば、それから正常に機能する生殖細胞を試験管内で作製できることを示しています。また、生殖細胞の発生機構の解明に大きく貢献するだけでなく、倫理的制約のもとで、不妊治療を含む生殖医療、再生医療の基盤となると期待できます。

●本研究成果は米国の科学雑誌「Cell」（5月1日号）に掲載されたほか、日本経済新聞、日経産業新聞（5月1日）、毎日新聞（5月3日）などに掲載された。

アルコール性肝障害における肝細胞死の新しい経路を発見

2009年5月1日プレスリリース

理研基幹研究所 分子リガンド生物研究チームの小嶋聡一チームリーダー、辰川英樹 特別研究員らの研究グループが、過度のアルコール摂取で肝細胞が死に至る新たな分子機構の解明に成功した。

アルコール性肝障害は、肝細胞死、脂肪肝、肝炎を伴い、肝硬変や肝がんにつながる生活習慣病である。今回、研究グループはタンパク質同士を結び付ける酵素「トランスグルタミナーゼ (TG2)」に着目し、TG2が肝細胞死誘導時にどのような働きをするのか、マウスを使って実験した。その結果、アルコール代謝産物「アセトアルデヒド」が肝細胞に働くと、①通常は細胞質に存在するTG2が核内へ移動し、②核内TG2が遺伝子発現に欠かせない転写因子「Sp1」をのり付けするかのよう結合させ（架橋反応）、Sp1の機能が失われることが分かった。さらに、③Sp1が機能不全になることにより肝細胞増殖因子*受容体「c-Met」の発現が低下し、肝細胞が死に至ることも明らかとなった（図）。核内TG2と架橋Sp1の生

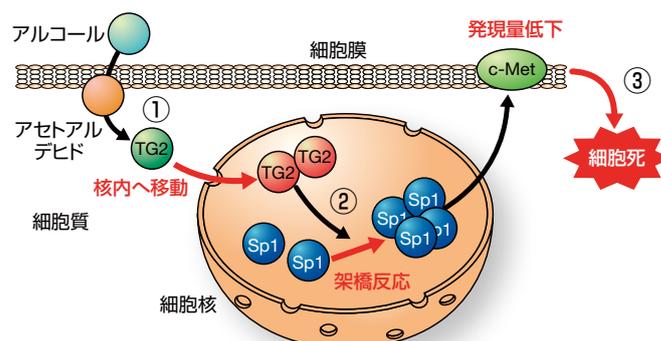


図 発見した新たな肝細胞死の経路

成は、アルコール性脂肪性肝炎の患者でも確認された。この肝細胞死経路は、従来知られている分解酵素「カスパーゼ」による肝細胞死経路とはまったく異なっている。

今回の成果は、アルコール性肝障害の発症メカニズムの解明や肝疾患の新しい診断法、治療・予防法の開発につながる

R

*増殖因子：生体内で特定の細胞の増殖や分化を促進するタンパク質の総称。

●『Gastroenterology』(5月1日号) 掲載

多層状単結晶で世界初の2次元ゼロギャップ電気伝導体

2009年4月30日プレスリリース

理研基幹研究所 加藤分子物性研究室の田嶋尚也 専任研究員らは、東邦大学の梶田晃示 教授らと共同で、有機導体「 α -(BEDT-TTF) $_2$ I $_3$ 」が、ゼロギャップ電気伝導体であることの実証に成功した。多層状単結晶としては世界初のゼロギャップ電気伝導体。

ゼロギャップ電気伝導体は、特殊なエネルギー構造をしているために、電子が固体中で質量ゼロのニュートリノのように振る舞い、電気伝導の主役となり、通常の金属や半導体では見られない電気伝導特性や従来にない量子効果を示す。2005年にグラファイトの単一層構造体「グラフィン」でゼロギャップ電気系が実現され注目された。研究グループは2000年以前から、 α -(BEDT-TTF) $_2$ I $_3$ が新しいタイプの電気伝導体であることを発見していたが、今回の実験で層間抵抗と磁場の関係を調べ、この物質がゼロギャップ電子系である決定的証拠を得た。

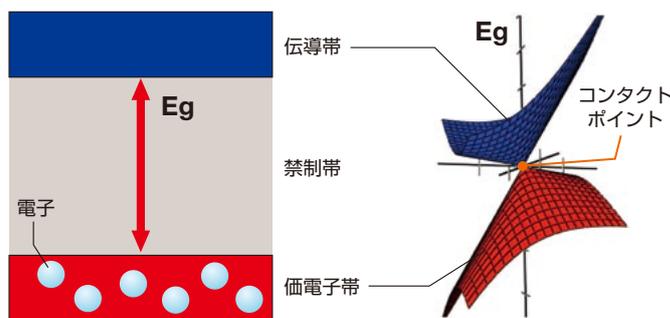


図 半導体構造の模式図(左)とゼロギャップ構造(右)

半導体の電気伝導性は、伝導帯と価電子帯間のエネルギーギャップ(Eg)の大きさに決まる。Egとは、電子が禁制帯を飛び越えるために必要なエネルギー。Egがゼロで、伝導帯と価電子帯が点(コンタクトポイント)で接しているものが、ゼロギャップ電気伝導体。

今後、この物質を舞台に、ゼロギャップ電気伝導体における電子の性質の解明が進み、さらにはFET(電界効果トランジスタ)や熱電材料などの新たな電子機能を持つ分子性デバイスの展開が期待される。

R

●『Physical Review Letters』オンライン版(4月30日)、印刷版(5月1日号) 掲載

超精密加工の革新に 挑むテクニカルスタッフ

八須洋輔 (はちす・ようすけ)

1979年、埼玉県生まれ。埼玉県立熊谷工業高等学校から1998年、日本工業大学工学部機械工学科へ進学。(株)サン精密化工研究所を経て、2008年、理化学研究所入所。

「小中学校のころはサッカーに熱中していました」と八須技術員。「しかし中学生のとき、ひざを痛めていたのに無理に試合に出たため手術する羽目になってしまいました。高校では現役をあきらめ、1年生のときから現在までずっと母校の小・中学校でコーチをしています」。ものづくりに興味を持ち始めたのも高校生のころ。「父が自営で金型の設計業をしています。工場の人打ち合わせに來たり、プレスした試作品が置いてある仕事場の横で学校の宿題などを行っているうちに、機械加工に興味を持つようになりました」

その後、日本工業大学工学部機械工学科へ進学。ELIDに出合ったのは、4年生のときだった。「私が入ったゼミでは毎年、大森素形材工学研究室に学生を卒業研究生として送り込んでいました。私もELIDを見学した際に“これはすごい”と興味を持ち、ELIDによる鏡面加工を卒業研究のテーマに選びました」。ELID加工機がある理研板橋分所で泊まり込みの日々が始まった。「ベッドなんてありません。並べたいすの上で寝るのです。家に帰るのは2週間に1回くらい。徹夜続きでつらかったのですが、ものづくり上げたときの感動を体験できました。このときの1年間で学んだことが、とても大きな財産になっています」

2002年、(株)サン精密化工研究所に入社。「大森素形材工学研究室と長年にわたり共同研究している精密部品メーカーです。希望通り、その共同研究を担当している部署に配属されました。そして早速、携帯電話の精密部品用の金型6種類を加工するように命じられました。期限は1ヶ月。再び理研板橋分所で徹夜の日々が始まりました(笑)」。それから6年、転職を考え始めていた八須技術員に大森主任研究員が声を掛けた。「一緒にELIDを世界中に広めていきましょう」

そして2008年、大森素形材工学研究室へ。理研播磨研究所で建設中のXFELの強度を1億倍にできる集光鏡の開発を担当。大阪大学と共同で、特殊な形状が要求された長さ400mmの大型集光鏡を原子レベルの加工精度で作製することに成功した(図)。「シリコンを加工したその鏡は、稼働中のXFELのプロトタイプ機(SCSS試験加速器)に導入されています」。

理研基幹研究所 大森素形材工学研究室(大森 整主任研究員)に、超精密加工の革新に挑むテクニカルスタッフがいる。八須洋輔 協力技術員だ。八須技術員は大阪大学などとの共同研究により、ELID研削法を用いて、X線自由電子レーザー(XFEL)*の強度を1億倍にできる集光鏡の開発に成功。「大森 主任研究員が発明したELID研削法は、砥石の切れ味が鈍くならないようにする“目立て”を電気分解で行いながら、ナノメートル(1nmは10億分の1m)レベル以下の加工精度で研削を行うことができます。材料を削っただけで表面がピカピカになるんです」。理研の創設にも尽力した郷土(埼玉県深谷市)の偉人、渋沢栄一を尊敬し、世の中に役立つ技術を開発したいと語る八須技術員の素顔に迫る。

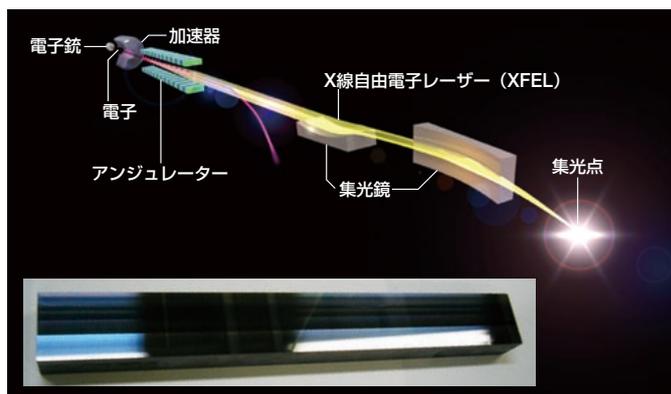


図 XFEL施設の模式図と今回開発したXFELの強度を1億倍にできる集光鏡

2010年度に完成予定のXFEL本機には、石英を材料にした鏡を2枚導入します。材料が違えば加工条件も異なります。今年中に仕上げなければなりません。また徹夜の日々が続くかもしれませんね(笑)」

「コツコツとやれば、いつかは報われる」が信条の八須技術員。「昨年、私がコーチになって初めて母校の中学のサッカー部が県大会に進出し、ベスト16まで勝ち上がってくれました」。今日一番の笑顔がはじけた。

(取材・執筆：立山 晃/フォトンクリエイト)

*X線自由電子レーザー：X線の波長を持つレーザーで、タンパク質の構造や働き、物質内部の瞬時の動きなどを観察できる強力なツールとして期待されている。

大多喜町訪問記

大河内正敏の足跡をたどる

2008年10月23日、千葉県大多喜町役場企画商工観光課の森俊郎氏と三上清作氏が理研を訪ねてこられた。房総半島の真ん中に位置する大多喜町は、理研中興の祖、大河内正敏博士（写真1）ゆかりの地である。正敏の父、大河内正質は、大多喜松平家の最後の藩主であった。東京で生まれ育った正敏も、大多喜町をたびたび訪問したという。大多喜町役場の2人が理研を訪問されたのを受け、2009年4月6日、その地を訪ね正敏の足跡をたどった。



写真1 大河内正敏(財)理研 第3代所長

東京駅から片道およそ2時間半の旅の末、大多喜町に到着した。大多喜駅に着くと、森氏のはからいで、正敏ゆかりの地をめぐる行程が組まれていた。大多喜町役場で副町長に面会した後、まず大多喜城へ向かった。この城は、昭和50年（1975年）に大多喜城を模して再建された博物館（2006年より千葉県立中央博物館の分館）で、実際の大多喜城は明治4年（1871年）に取り壊しとなっている。博物館では、学芸員の高橋覚氏から大多喜の歴史と文化について丁寧に説明していただいた。

次に訪ねたのは理研真空工業(株)の工場跡にある大多喜病院。昭和11年（1936年）に、理研はこの地で圧縮ガスの製造研究などに成功し、理研真空工業を設立した。同社は大多

喜町から出る天然ガスを利用し、ガラスを製造していた。直径12mのガスタンクが今でも残っており、現在は病院の防火用貯水池として使用されている（写真2）。大多喜の天然ガスは明治24年（1891年）、山崎屋商店敷地内で偶然発見された。正敏は“子どものころ、大多喜で農夫が地面に穴を掘り、そこから出てくる天然ガスに点火して湯を沸かしているのを見た”と記している（写真3）。

大多喜病院を後にし、向かった先は昭和6年（1931年）、わが国初の天然ガス企業として設立された大多喜天然瓦斯(株)（1957年に関東天然瓦斯開発(株)に商号変更）発祥の地（写真4）。正敏は、同社の出資者の1人として名前を連ねている。今では本拠地を千葉県茂原市に移し、本社跡だけが残る。さらに、天然ガスを利用した産業として、宮田自転車工場の事務所跡や合同資源産業の相生工場などを見学した。相生工場に向かう途中の山並みは、正敏や息子たちが大多喜町を訪ねた写真の中の景色とよく似ていた。今でも山のふもとの湿地からガスが出るため、ガス井戸が多数掘られているそうだ。

最後に訪問したのは山本家。慶応4年（1868年）の鳥羽伏見の戦いで幕府軍の指揮官だった正質は、佐倉城に幽閉された。そのとき奥方は、地元の裕福な庄屋である山本家に身を寄せ、長男を出産した。正敏に兄がいたことを初めて知った。正質は鯖江藩（福井県）から大多喜松平家へ入った婿養子だったため、幽閉中の正質に代わり正質の父である鯖江藩主、間部詮勝が斂太郎と名付けた。残念ながら、斂太郎は早くに亡くなったという。正質は幕府軍に付いたものの、非常に優秀で、実直な人柄を買われ、明治に入ってから明治天皇に仕えることになった。そのご縁で正敏が大正天皇のご学友であった話は、よく知られるところである。

見学を終え、町役場の方々に見送られ、大多喜町を後にした。いすみ鉄道の線路沿いには菜の花が咲き乱れ、まるでひととき、戦前、大正、明治へ時代をさかのぼってきたかと錯覚するような、うららかな春の一日であった。

（執筆：広報室 岩野恵子）

写真2 理研真空工業(株)工場跡地のガスタンク



写真3 大多喜町の天然ガス [昭和10年(1935年)8月撮影]



写真4 大多喜天然瓦斯(株)発祥の地にある記念碑



新研究室主宰者の紹介

新しく就任した研究室主宰者を紹介します。

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

発生・再生科学総合研究センター 光学イメージング解析ユニット ユニットリーダー

清末優子 (きよすえ ゆうこ)

①1967年5月18日 ②栃木県 ③大阪大学
大学院基礎工学研究科物理系後期課程 ④
松下電器産業株式会社 国際研究所、科学技
術振興事業団 月田細胞軸プロジェクト、株
式会社カン研究所 ⑤微小管細胞骨格の配
向制御、ライブセルイメージング ⑥Win-Win、柔考挑戦 ⑦広く浅く、
美しいもの



分子イメージング科学研究センター 細胞機能イメージング研究チーム チームリーダー

片岡洋祐 (かたおか ようすけ)

①1965年5月5日 ②京都府 ③京都大学
大学院医学研究科博士課程 ④大阪市立大学
大学院医学研究科 ⑤生理学・病理学の分
子イメージング科学への展開。特に脳科学
研究およびがん治療に資する分子イメー
ジング科学 ⑥現場第一 ⑦筋力トレーニング



仙台支所・名古屋支所一般公開のお知らせ

理研の最先端の科学研究に親しんでいただくため、仙台支所と名古屋支所の一般公開を開催します。普段公開していない研究室、研究施設をご覧いただけます。

皆さまのご来場をお待ちしています。(入場無料)

●仙台支所

日時： 8月1日(土) 9:30～16:30

場所： 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 519-1399

問い合わせ：仙台研究推進室 TEL: 022-228-2111

●名古屋支所

日時： 8月1日(土) 10:00～16:00

場所： 愛知県名古屋市守山区大字下志段味字穴ヶ洞2271-130

なごやサイエンスパーク 研究開発センター内

問い合わせ：名古屋研究推進室 TEL: 052-736-5852



「分子イメージングサマースクール2009」 「PET科学アカデミー」参加者募集のお知らせ

理研と(独)放射線医学総合研究所(NIRS)は8月6～7日の2日間にわたり、「分子イメージングサマースクール2009」を開催します。

本セミナーは、分子イメージング技術、特に“PET(陽電子放射断層撮影法)などを創薬・疾患診断研究などにどう役立たせるのか”を理解していただくことを主な目的としています。理研、NIRSをはじめ、国内で分子イメージング研究を強力に推進している研究者が講義を行います。奮ってご参加ください。

日時： 2009年8月6日(木)～7日(金)

※6日の講義終了後に懇親会を予定しています

場所： 理研 分子イメージング科学研究センター

兵庫県神戸市中央区港島南町6-7-3

神戸MI R&Dセンタービル

定員： 50名(事前登録制、先着順)

応募締め切り： 7月31日(金)

問い合わせ： 理研神戸研究所 研究推進部企画課

分子イメージングサマースクール担当

TEL: 078-304-7111 FAX: 078-304-7112

e-mail: mi-summer@riken.jp

※申し込み方法、プログラムなどは下記URLでご確認いただけます。

<http://www.cmis.riken.jp/summerschool.html>

また、理研 分子イメージング科学研究センター(CMIS)では、創薬研究に携わる研究員などを対象として、PETを中心とする研究・教育を行う人材育成プログラム「PET科学アカデミー」を2007年度より実施しています。PET科学アカデミーは、既存の大学院修士課程におけるPET学のコースをさらに充実発展させた集中コースです。CMISのチームに所属し、CMISの研究員とともに研究活動(CMISの研究テーマ)に毎日携わるとともに、最先端の分子イメージング研究を進めている理研や大学などの講師陣による講義も受講する、という実践的内容になっています。参加は随時受け付けています。ご応募、お待ちしております。

問い合わせ： 理研神戸研究所 研究推進部企画課 猿棒知子

TEL: 078-304-7111 FAX: 078-304-7112

e-mail: pet-academy@riken.jp

詳細： <http://www.cmis.riken.jp/petacademy2009.html>

携帯サイト『理研Mobile』オープン!

7月1日、理研の携帯サイト『理研Mobile』がオープンしました。プレスリリースの簡略版や『理研ニュース』などを携帯電話でご覧いただけます。

ぜひご覧ください。



知的財産権の役割

辻上敏邦 TSUJIGAMI Toshikuni

知的財産戦略センター 知財創出・活用チーム

モーツァルトの肖像が描かれた包装紙に包まれた球状のチョコレート菓子、「モーツァルトクーゲル」。オーストリアでは街中や空港などのあらゆる場所で目にする有名なお菓子で、赤と金色をベースにした包装紙とポスターが印象的だ。オーストリアのザルツブルクにおいてPaul Furstという菓子職人が考案したそうだ。フルストのオリジナルは、青と銀色をベースにした包装紙だが、この包装紙はザルツブルクの店舗以外ではまったく見掛けない。実は、フルストは製法や名称などに関する権利を特取得していなかったため、ほかの店が同様の菓子の大量生産体制を整えて売り出してしまい、一気に市場を占有されたらしい。“フルストの経営戦略の中に知的財産（知財）戦略が含まれていて、経営の一環として特許や商標を戦略的に取得していれば、結果は異なっていたかもしれない”と、新婚旅行で仕事を離れて訪れた異国の地でも、知財のことを考えさせられた。フルストにすれば余計なお世話で、他人ではなく自分の心配をしたらと言われるかもしれないが。

こんなことを考えている私は、現在、知的財産戦略センターに所属し、主に理研の研究成果の普及、そのための権利保護に関する業務に携わっている。特許の性格上、常に期限に追われて余裕の少ない日々を送っているが、論文にも学会にも発表されていない研究内容をいち早く知ることができ、その権利化にかかわれるということは、重責を感じるとともに興奮や喜びでもあり、仕事の原動力となっている。

権利化に際しては法律に基づいた対応が必要となるが、“科学に基づく主張はやはり強い”ということを実感している。特許庁の審査官とのやりとりにおいては、反論材料を提示したりして、権利を成立させる論理が何とか構築できないか、発明者と協力しながら対応する必要がある。特許独特の論理もあるが、発明者から提案される科学的な主張は、発明者にとっては当然のことで説明が省かれてしまうこともあるが、科学的主張こそがやはり強い。この科学的主張を特許の論理展開に当てはめていく協同作業が機能したとき、より広く強い権利化が可能となる。



ザルツブルクのフルスト前にて



ザルツブルク城から撮影したザルツブルク市内の眺望

「特許業務」というと、あたかも権利化することが最終目的のような錯覚に陥りがちであるが、私自身が忘れないように注意していることは、“自分の業務の最終目的は何なのか”“最終目的の達成までの過程において現在の自分の業務の位置付けはどこに当たるのか”ということだ。

キーワードは、「研究成果の社会還元」。どのようにすれば研究成果を社会に還元・普及し、科学・技術を通じて産業の発達や国民生活の向上を図れるか。その方法は一つではなく複数が相互作用しながら進行する。論文や学会発表はもちろんのこと、広報活動、技術指導、共同研究などいろいろある。知財もその一つであり、有効に機能することも多い。しかし、知財への過信は禁物だ。研究成果を世の中に広める一つのツール（道具）にすぎず、絶対的な解決策ではない。さらに、道具というのは便利であるが、非常に強い力を秘めており、その使用方法を誤ると不幸な結果を招く可能性もある。最終目的を考えたときに、果たして知財は有効に機能するのか、具体的なケースごとに常に意識するように心掛けている。



理研ニュース

7

No. 337
July 2009

発行日 平成21年7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

制作協力 有限会社フォトンクリエイト

デザイン 株式会社デザインコンピビア / 飛鳥井羊右
再生紙を使用しています。

『理研ニュース』メルマガ会員募集中！

下記URLからご登録いただけます。
<http://www.riken.jp/mailmag.html>
携帯電話からも登録できます。

